

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 029137

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.02.28

(21) Номер заявки
201391572

(22) Дата подачи заявки
2012.04.20

(51) Int. Cl. C07H 21/02 (2006.01)

(54) МОДУЛИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

(31) 61/478,040; 61/478,038; 61/596,692;
61/596,690

(32) 2011.04.21; 2011.04.21; 2012.02.08;
2012.02.08

(33) US

(43) 2014.06.30

(86) PCT/US2012/034550

(87) WO 2012/145697 2012.10.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Суэйзи Эрик Е., Фрайер Сюзан М.,
Маккалеб Майкл Л. (US)

(74) Представитель:
Карпенко О.Ю., Угрюмов В.М. (RU)

(56) US-A1-20090318676
US-A1-20030068301
US-A1-20100056607
US-A1-20090318536

QURESHI et al., Diabetes Mellitus is equally
frequent in Chronic HCV and HBV Infection. JPM. A.
July 2002, Vol. 52, No 7, Pages 280-286, especially
abstract

US-A1-20100197762

(57) В настоящем документе описаны антисмысловые соединения и способы снижения экспрессии мРНК, ДНК и белка HBV. Такие способы, соединения и композиции применимы для лечения, предупреждения или улучшения связанных с HBV заболеваний, расстройств или состояний.

029137

B1

029137

B1

Перечень последовательностей

Заявка на настоящий патент подана вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла, озаглавленного BIOL0175WOSEQ.txt, который был создан 18 апреля 2012 г. 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 млрд людей, каждый год возникает около 4 млн острых случаев, происходит 1 млн смертей в год и появляется 350-400 млн 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-HBeAb (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-IFN2а), 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 (см. 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, вирусную 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 (HCC).

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 настоящем патенте, 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 биотехно-

логической информации (NCBI), а также другие данные, упомянутые в тексте настоящего описания, включены в 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.

"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 H или OH. В некоторых вариантах реализации 2'-замещенные нуклеозиды содержат нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями.

"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.

"5-метилцитозин" обозначает цитозин, модифицированный метальной 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%.

"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.

"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.

"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.

"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 антигеном, 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 F_{ab} и область F_c .

"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 (т.е. 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'-О-метоксиэтил нуклеотиды является химически отличной от области, имеющей нуклеотиды с 2'-О-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 нуклеоснования" обозначает нуклеоснования, 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, который 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.

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

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

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

"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".

"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.

"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.

"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".

"Антиген Е гепатита В" или "HBeAg", или "HBeAg" представляет собой секретируемую, нечастич-

ную форму ядерного белка HBV. Антигены HBV HBeAg и HBsAg 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 WHeAg-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 Gehrich (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 миелиноидными дендритными клетками ингибирует повышающую регуляцию со-стимулирующих молекул (т.е. 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, гемофагоцитар-

ный 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 т.п., 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.

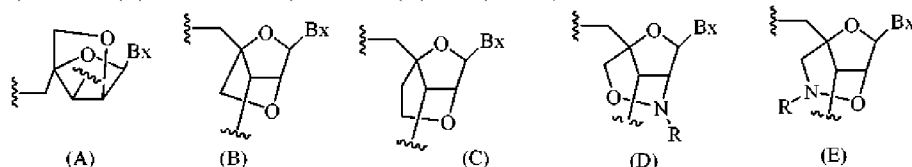
"Внутривенное введение" обозначает введение в вену.

"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 "БНК 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 $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)-$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_1)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{Si}(\text{R}_1)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_x-$ 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} -алкинил, C_5 - C_{20} -арил, замещенный C_5 - C_{20} -арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C_5 - C_7 -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 , сульфони ($\text{S}(=\text{O})_2-\text{J}_1$), или сульфоксил ($\text{S}(=\text{O})-\text{J}_1$); и каж-

дый 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, C_5 - C_{20} -арил, замещенный C_5 - C_{20} -арил, ацил ($C(=O)$ -H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1 - C_{12} -аминоалкил, замещенный C_1 - C_{12} -аминоалкил или защитную группу.

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'- CH_2 -2', 4'-(CH_2)₂-2', 4'-(CH_2)₃-2', 4'- CH_2 -O-2', 4'-(CH_2)₂-O-2', 4'- CH_2 -O- $N(R_1)$ -2' и 4'- CH_2 - $N(R_1)$ -O-2'- мостики, причем каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой H, защитную группу или C_1 - C_{12} -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'- CH_2 -O-2') мостика для получения бициклического сахарного фрагмента. Мостик также может быть метиленовой ($-CH_2-$) группой, соединяющей 2' кислородный атом и 4' углеродный атом, для которой используют термин метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БНК. Более того, в случае бициклического сахарного фрагмента, имеющего этиленовую мостиковую группу в этом положении, используют термин этиленокси (4'- CH_2CH_2 -O-2') БНК. α -L-метиленокси (4'- CH_2 -O-2'), изомер метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БНК, также входит в определение БНК, используемое в настоящем документе.

"Не совпадающий" или "не комплементарный нуклеозид" относится к случаю, когда нуклеосодержание первой нуклеиновой кислоты не может спариваться с соответствующим нуклеосодержанием второй или целевой нуклеиновой кислоты.

"Модифицированная межнуклеозидная связь" относится к замещению или любому изменению природной межнуклеозидной связи (т.е. фосфодиэфирной межнуклеозидной связи).

"Модифицированное нуклеосодержание" обозначает нуклеосодержание, отличное от аденина, цитозина, гуанина, тимидина или урацила. "Не модифицированное нуклеосодержание" 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 нуклеосодержание.

"Модифицированный нуклеотид" обозначает нуклеотид, имеющий, независимо, модифицированный сахарный фрагмент, модифицированную межнуклеозидную связь или модифицированное нуклеосодержание.

"Модифицированный олигонуклеотид" обозначает олигонуклеотид, включающий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеосодержание.

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

"Мономер" относится к одному звену олигомера. Момеры включают, но не ограничиваясь этим, нуклеозиды и нуклеотиды, будь то природные или модифицированные.

"Мотив" обозначает схему не модифицированных и модифицированных нуклеозидов в антисмысловом соединении.

"Природный сахарный фрагмент" обозначает сахарный фрагмент, который находится в ДНК (2'-H) или РНК (2'-ОН).

"Природная межнуклеозидная связь" обозначает 3'-5' фосфодиэфирную связь.

"Некомплементарное нуклеосодержание" относится к паре нуклеосодержаний, которые не образуют водородные связи друг с другом или иным образом не поддерживают 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 interfering рибонуклеиновые кислоты (миРНК) и микроРНК (микроРНК).

"Нуклеосодержание" обозначает гетероциклический фрагмент, способный спариваться с основанием другой нуклеиновой кислоты.

"Комплементарность нуклеосодержания" относится к нуклеосодержанию, которое способно к спариванию с другим нуклеосодержанием. Например, аденин (A) в ДНК комплементарен тимину (T). Например, аденин (A) в РНК комплементарен урацилу (U). В некоторых вариантах реализации комплементарное нуклеосодержание относится к нуклеосодержанию антисмыслового соединения, которое способно к спариванию с нуклеосодержанием его целевой нуклеиновой кислоты. Например, если нуклеосодержание в определенном положении антисмыслового соединения способно к водородному связыванию с нуклеосодержанием в определенном положении целевой нуклеиновой кислоты, то это положение водородного связывания между указанным олигонуклеотидом и целевой нуклеиновой кислоты считают комплементарным по этой паре нуклеосодержаний.

"Последовательность нуклеосодержаний" обозначает порядок смежных нуклеосодержаний, независимый от какого-либо сахара, связи и/или модификации нуклеосодержания.

"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 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 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 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 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.

"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.

"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.

"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.

"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.

"Фармацевтически приемлемые соли" обозначает физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, т.е. соли, которые сохраняют заданную биологическую активность исходного олигонуклеотида и не наделяют его нежелательным токсикологическим действием.

"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.

"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.

"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.

"Часть" обозначает определенное количество смежных (т.е. 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 (т.е. 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, т.е. 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 нуклеоседел 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, т.е. 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 со-

стояния.

"Не модифицированные" нуклеос основания 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 нуклеос оснований, сахарных фрагментов и межу нуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации не модифицированный нуклеотид представляет собой нуклеотид РНК (т.е. β -D-рибонуклеозиды) или нуклеотид ДНК (т.е. β -D-дезоксирибонуклеозид).

"Валидированный целевой сегмент" определяют как часть целевой области, состоящую по меньшей мере из 8 нуклеос оснований (т.е. 8 смежных нуклеос оснований), 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 нуклеос оснований, 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 нуклеос оснований, 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); CCTATGGGAGTGGGCCCTCAG (SEQ ID NO: 1279);
TGGCTCAGTTTACTAGTGCCATTTGTTCAAGTGGTTCG (SEQ ID NO: 1287);
TATATGGATGATGTGGT (SEQ ID NO: 1359); TGCCAAGTGTGTGCTGA (SEQ ID NO: 1360);
TGCCGATCCATACTGCGGAACCTCT (SEQ ID NO: 1361);
CCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTGCACGT (SEQ ID NO: 1352);
GGAGGCTGTAGGCATAAATTGGT (SEQ ID NO: 1353); CTTTTCACCTCTGCCTA (SEQ ID
NO: 1362); TTCAAGCCTCCAAGCTGTGCCTTGG (SEQ ID NO: 1363);
AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCAATTTCTAGGGG (SEQ ID NO: 1274);
TGGATGTGTCTGCGGCGTTTTATCAT (SEQ ID NO: 1275); TGTATTTCCATCCCATC (SEQ ID NO:
1278); TGGCTCAGTTTACTAGTGC (SEQ ID NO: 1280); GGGCTTTCCCCACTGT (SEQ ID NO:
1281); TCCTCTGCCGATCCATACTGCGGAACCTCT (SEQ ID NO: 1282);
CGCACCTCTCTTACGCGG (SEQ ID NO: 1283); GGAGTGTGGATTGCGAC (SEQ ID NO: 1284); или
GAAGAAGAACTCCCTCGCCT (SEQ ID NO: 1285).

В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды имеют сегмент гэн из 9, 10 или более связанных дезокси нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды имеют сегмент гэн из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации такой сегмент гэн 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 нуклеосоединений, 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 нуклеосоединений, комплементарную равной по длине части любого из нуклеосоединений, 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 нуклеосоединений комплементарна к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации такие олигонуклеотиды имеют сегмент гэта из 9, 10 или более связанных дезокси-нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации такой сегмент гэта 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 БНК.

В некоторых вариантах реализации соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, и имеющий последовательность нуклеосоединений, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеосоединений 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 9, 10 или более связанных дезокси-нуклеозидов. 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 нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации такой сегмент гэта 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 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 нуклеозидов 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 нуклеосоединений, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеосоединений 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 дезокси-нуклеозидов. 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 нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации такой сегмент гэта находится

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 гэп из 10 или более связанных дезоксинуклеозидов. В некоторых вариантах реализации такой сегмент гэп 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 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 гэп из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэп, каждый независимо имеет 1-3 или 2 нуклеозидов с модифицированным сахаром.

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

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 моди-

фицированный 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 нуклеоснований 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 нуклеоснований 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 одноцепочечным.

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 ($2'\text{-O}(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$). В некоторых вариантах реализации модифицированный сахар содержит группу $2'\text{-O-CH}_3$.

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 $4'\text{-(CH}_2)_n\text{-O-2'}$, причем n равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации бициклический сахар содержит мостик $4'\text{-CH}_2\text{-O-2'}$. В некоторых вариантах реализации бициклический сахар содержит мостик $4'\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-2'}$.

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 межнауклеозидная 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 затруд-

В некоторых вариантах реализации модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 7 связанных дезоксирибонуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из пяти связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из пяти связанных нуклеозидов; 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 межнауклеотидная 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 7 связанных дезоксирибонуклеозидов, 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'-дезоксирибонуклеозид 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 межнауклеозидная 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 дезокси-нуклеозидов, 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 межу-нуклеозидная 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 дезокси-нуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из пяти связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из пяти связанных нуклеозидов, каждая межнауклеозидная 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'-дезокси-нуклеозид, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезокси-нуклеозид 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.

- 16 -

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 дезокси-нуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеозидов, причем пять связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезокси-нуклеозид, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезокси-нуклеозид 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 комплемен-

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: 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 гэп, состоящий из девяти связанных дезокси-нуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из трех связанных нуклеозидов. Сегмент гэп располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метокситиловый сахар, каждая межу-нуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь и каждый цитозин-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 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 гэп, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов. Сегмент гэп располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метокситиловый сахар, каждая межунауклеозидная 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 нуклеососнований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеососнований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеососнований, 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 нуклеососнований комплементарна к SEQ ID NO: 1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксиинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех 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 межинуклеозидная 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 комплемен-

тарна к SEQ ID NO: 1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеотидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеотидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеотидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеотид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межинуклеотидная 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 нуклеотидов, имеющих последовательность нуклеотидов, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеотидов, комплементарную равной по длине части любого из нуклеотидов, 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 нуклеотидов комплементарна к SEQ ID NO: 1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеотидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеотидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеотид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межинуклеотидная 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 нуклеотидов, имеющих последовательность нуклеотидов, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеотидов, комплементарную равной по длине части любого из нуклеотидов, 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 нуклеотидов комплементарна к SEQ ID NO: 1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеотидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеотидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из трех связанных нуклеотидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеотид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межинуклеотидная 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 нуклеотидов, имеющих последовательность нуклеотидов, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеотидов, комплементарную равной по длине части любого из нуклеотидов, 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 нуклеотидов комплементарна к SEQ ID NO: 1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеотидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеотидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеотидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеотид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межинуклеотидная 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 нуклеотидов, имеющих последовательность нуклеотидов, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеотидов, комплементарную равной по длине части любого из нуклеотидов, 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 нуклеотидов комплементарна к SEQ ID NO: 1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеотидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из двух связанных нуклеотидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеотидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеотид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межинуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации представленные способы, соединения и композиции ингибируют уровни экспрессии мРНК и/или ДНК HBV и/или уровня белка, и/или уровня 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 ге-

патита 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, 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, 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-S1 HBV, соответствующую нуклеотидной области 1-1932 последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации

антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, нацелен на генную область первой части pre-S1 HBV, соответствующую нуклеотидной области 2831-3182 последовательности SEQ ID NO: 1.

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, 245-274, 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 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:

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, 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, 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, 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, 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 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, 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, 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, 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, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 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, 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, 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 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, 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, 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-метоксигетилловый сахар.

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, 62-77, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 1081-1134, 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, 1254-1273, 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, 1271-1290, 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, 1518-1605, 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, 1583-1599, 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, 1779-1796, 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, 1821-1837, 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, 963-997, 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.

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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1778-1800, 1778-1797, 1779-1799, 1778-1794, 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 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 552532, 552533, 552534, 552535, 552538, 552539, 552540, 552541, 552542, 552544, 552547, 552548, 552553, 552554, 552555, 552557, 552558, 552559, 552561, 552562, 552563, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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.

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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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, 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

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 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 нуклеосеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеосеоснований 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 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 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 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 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, со-

- 60 -

которых 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 H (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 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 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 совместно 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, противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство или противовирусное средство.

В других родственных вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство может быть агентом HBV, агентом HCV, химиотерапевтическим средством, антибиотиком, анальгетиком, нестероидным противовоспалительным средством (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, интер-

ферон альфа-2b, интерферон альфа-2a и интерферон альфакон-1 (пегилированный и не пегилированный), рибавирин; ингибитор репликации РНК HBV; второй антисмысловый олигомер; терапевтическую вакцину HBV; профилактическую вакцину HBV; ламивудин (ЗТС); 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 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 HCV; или терапию HCV моноклональными или поликлональными антителами.

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых средств представляют собой противовоспалительное средство (т.е. терапию, снижающую воспаление). В некоторых вариантах реализации терапия, снижающая воспаление, может включать, 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, метотрексатом и тому подобными.

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых средств представляют собой химиотерапевтическое средство (т.е. средство лечения рака). Химиотерапевтические средства могут включать, но не ограничиваясь этим, даунорубин, дауномицин, дактиномицин, доксорубин, эпирубин, идарубин, эзрубин, блеомицин, мафосфамид, ифосфамид, цитозин арабинозид, бисхлорэтилнитрозомочевину, бусульфан, митомицин С, актиномицин D, митрамицин, преднизон, гидроксипрогестерон, тестостерон, тамоксифен, дакарбазин, прокарбазин, гексаметилмеламин, пентаметилмеламин, митоксантрон, амсакрин, хлорамбуцил, метилциклогексилнитрозомочевину, азотные иприты, мелфалан, циклофосфамид, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин (CA), 5-азациитидин, гидроксимочевину, дезоксикоформин, 4-гидроксипероксициклофосфорамид, 5-фторурацил (5-FU), 5-фтордезоксисуридин (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 H (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 антисмыслового 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 антисмыслового 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.

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 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 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, ме-

нее 10 мкМ, менее 9,5 мкМ, менее 9,0 мкМ, менее 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, 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 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 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 нуклеосеций любой из последовательностей SEQ ID NO: 5-310, 321-802 или 804-1272. В некоторых вариантах реализации такие соединения или композиции содержат соединения, содержащие последовательность нуклеосеций 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 нуклеосеций 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 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 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 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 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 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 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 мРНК. Олигомерное соединение может быть "антисмысловым" для целевой нуклеиновой кислоты, что означает, что оно способно подвергаться гибридизации с целевой нуклеиновой кислотой посредством водородного связывания.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение имеет последовательность нуклеоснований, которая, при прочтении в направлении от 5' к 3', содержит обратный комплемент целевого сегмента целевой нуклеиновой кислоты, на который он направлен. В некоторых таких вариантах реализации, антисмысловый олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований, которая, при прочтении в направлении от 5' к 3', содержит обратный комплемент целевого сегмента целевой нуклеиновой кислоты, на который он направлен.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 10-30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 12-30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 12-22 субъединицы. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 14-30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 14-20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 15-30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 15-20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 16-30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 16-20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 17-30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 17-20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 18-30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 18-21 субъединицы. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 18-20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 20-30 субъединиц. Другими словами, такие антисмысловые соединения имеют от 12 до 30 связанных субъединиц, от 14 до 30 связанных субъединиц, от 14 до 20 связанных субъединиц, от 15 до 30 связанных субъединиц, от 15 до 20 связанных субъединиц, от 16 до 30 связанных субъединиц, от 16 до 20 связанных субъединиц, от 17 до 30 связанных субъединиц, от 17 до 20 связанных субъединиц, от 18 до 30 связанных субъединиц, от 18 до 20 связанных субъединиц, от 18 до 21 связанных субъединиц, от 20 до 30 связанных субъединиц или от 12 до 22 связанных субъединиц соответственно. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 14 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 16 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 17 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 18 субъединиц. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет длину 20 субъединиц. В других 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 антисмы-

словом 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 H, 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 H, 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 гзп 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 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-гзп-крыло зачастую описывают как "X-Y-Z", где "X" представляет собой длину 5'-крыла, "Y" представляет собой длину гзп, и "Z" представляет собой длину 3'-крыла. "X" и "Z" могут содержать одинаковые, вариантные 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 оли-

гонуклеотид, описанный как "X-Y-Z", имеет такую конфигурацию, что гэл расположен сразу возле каждого из 5'-крыла и 3'-крыла. Следовательно, между 5'-крылом и гэл, или между гэл 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-гэл или гэл-крыло, т.е. 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 нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 2-10-2.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 3-10-3.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 4-10-4.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 5-10-5.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 3-10-4.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 2-10-4.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 2-10-8.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 8-10-2.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 3-10-7.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 7-10-3.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 4-10-6.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 6-10-4.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую ки-

слоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 2-9-6.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 6-9-2.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 4-9-4.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 5-9-3.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 3-9-5.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 5-9-2.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 2-9-5.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 4-9-3.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида 3-9-4.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет гэл-расширенный мотив.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, имеет мотив химерного олигонуклеотида, в котором гэл состоит из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 связанных нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, направленные на нуклеиновую кислоту HBV, содержат любой из следующих сахарных мотивов:

k-d(10)-k

e-d(10)-k

k-d(10)-e

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

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

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

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

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

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

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 затрудненный этилнуклеозид; e представляет собой 2'-МОЕ замещенный нуклеозид; d представляет собой 2'-дезоксинуклеозид.

В некоторых вариантах реализации антисмысловый олигонуклеотид имеет сахарный мотив, описанный формулой А, представленной ниже



причем 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;

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; 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, т.е. любой из 5' целевых сайтов или 3' целевых сайтов, перечисленных в настоящем документе.

Соответствующие целевые сегменты могут находиться в 5' не транслируемой области, кодирующей области, 3' не транслируемой 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.

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 нуклеиновой кислоты (т.е. 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. 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 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 пауко-видных кровеносных сосудов на коже, повышение абсорбции витаминов А и D, снижение роста опухоли, уменьшение объема опухоли, уменьшение 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 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.

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 нуклеосооснованиями молекул нуклеиновых кислот.

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 техники. В некоторых вари-

антах 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% 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 PowerBLAST, 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 (т.е. 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 нуклеоснованиями целевой нуклеиновой кислоты. Например, антисмысловое соединение из 20 нуклеоснований полностью комплементарно целевой последовательности длиной 400 нуклеоснований, если существует соответствующая часть из 20 нуклеоснований целевой нуклеиновой кислоты, которая полностью комплементарна указанному антисмысловому соединению. Термин "полностью комплементарен" может быть использован также в отношении определенной части первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, часть из 20 нуклеоснований антисмыслового соединения, состоящего из 30 нуклеоснований, может быть "полностью комплементарна" целевой последовательности длиной 400 нуклеоснований. Часть из 20 нуклеоснований олигонуклеотида, состоящего из 30 нуклеоснований, полностью комплементарна целевой последовательности, если целевая последовательность имеет соответствующую часть из 20 нуклеоснований, в которой каждое нуклеоснование комплементарно части из 20 нуклеоснований указанного антисмыслового соединения. В то же время целое антисмысловое соединение из 30 нуклеоснований может быть или может не быть полностью комплементарным к целевой последовательности, в зависимости от того, являются ли оставшиеся 10 нуклеоснований антисмыслового соединения также комплементарными целевой последовательности.

Не комплементарное нуклеоснование может быть расположено у конца 5' или конца 3' антисмыслового соединения. Альтернативно, не комплементарное нуклеоснование или нуклеоснования могут быть во внутреннем положении антисмыслового соединения. В случае наличия двух или более не комплементарных нуклеоснований, они могут быть смежными (т.е. связанными) или не смежными. В одном варианте реализации, не комплементарное нуклеоснование расположено в сегменте крыла химер-

ного 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 нуклеоснований, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 не комплементарного нуклеоснования(ий) относительно целевой нуклеиновой кислоты, такой как нуклеиновая 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 нуклеоснований, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 не комплементарного нуклеоснования(ий) относительно целевой нуклеиновой кислоты, такой как нуклеиновая кислота HBV, или ее определенная часть.

Представленные антисмысловые соединения включают также те, которые комплементарны части целевой нуклеиновой кислоты. При использовании в настоящем документе "часть" относится к определенному количеству смежных (т.е. связанных) нуклеоснований в пределах области или сегмента целевой нуклеиновой кислоты. "Часть" может также относиться к определенному количеству смежных нуклеоснований антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 8 нуклеоснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 9 нуклеоснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 10 нуклеоснований. 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 другим 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, т.е. 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)(R2) (R = H, C₁-C₁₂-алкил или защитная группа); и их комбинации. Примеры химически модифицированных Сахаров включают 2'-F-5'-метил-замещенный нуклеозид (см. международную заявку PCT 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 (см. опубликованную заявку на патент США US2005/0130923, опубликованную 16 июня 2005 г.), или, альтернативно, 5'-замещение БцНК (см. международную заявку PCT 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'-OCH₃ и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ группы заместителей. Заместитель в 2' положении также может быть выбран из аллила, amino, азидо, тио, 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' (ЕНА); 4'-CH(CH₃)-O-2' (сEt) и 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', и их аналоги (см. патент США 7399845, опубликованный 15 июля 2008 г.; 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2', и его аналоги (см. опубликованную международную заявку PCT WO 2009/006478, опубликованную 8 января 2009 г.); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2', и его аналоги (см. опубликованную

международную заявку PCT WO 2008/150729, опубликованную 11 декабря 2008 г.); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см. опубликованную заявку на патент США US2004/0171570, опубликованную 2 сентября 2004 г.); 4'-CH₂-N(R)-O-2', причем R представляет собой H, C₁-C₁₂-алкил или защитную группу (см. патент США 7427672, опубликованный 23 сентября 2008 г.); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см. публикацию Chattopadhyaya, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); и 4'-CH₂-C(=CH₂)-2', и его аналоги (см. опубликованную международную заявку PCT WO 2008/154401, опубликованную 8 декабря 2008 г.). Также см., 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 Inven. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Oram et al., Curr. Opinion Mol/ Ther., 2001, 3, 239-243; патенты США № US 6670461, 7053207, 6268490, 6770748, 6794499, 7034133, 6525191, 7399845; опубликованный международные заявки PCT WO 2004/106356, WO 94/14226, WO 2005/021570 и WO 2007/134181; публикации патентов США № US2004/0171570, US2007/0287831 и US2008/0039618; и патенты США серийных № 12/129154, 60/989574, 61/026995, 61/026998, 61/056564, 61/086231, 61/097787 и 61/099844; а также международный заявки PCT № PCT/US2008/064591, PCT/US2008/066154 и PCT/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 (см. международную заявку PCT PCT/DK98/00393, опубликованную 25 марта 1999 г. 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 -[C(R_a)(R_b)]_n-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x- и -N(R_a)-;

причем x равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2, 3 или 4;

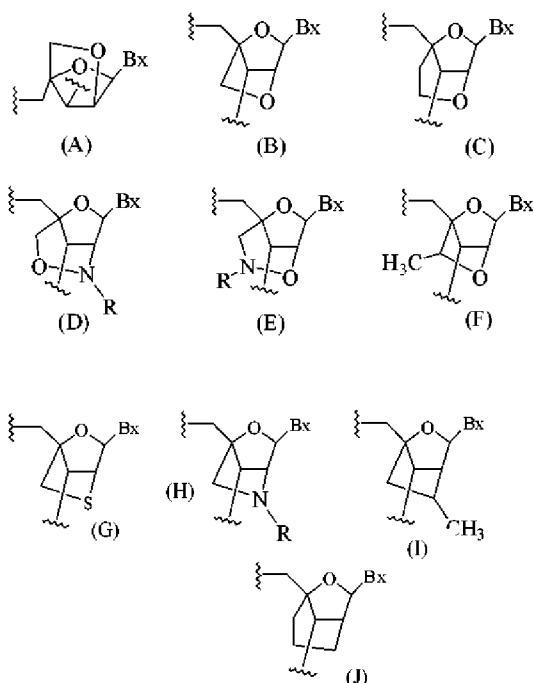
каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₅-C₂₀-арил, замещенный C₅-C₂₀-арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇-алициклический радикал, замещенный C₅-C₇-алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁); и

каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-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.

В некоторых вариантах реализации мостик бициклического сахарного фрагмента представляет собой -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_aR_b)-N(R)-O- или -C(R_aR_b)-O-N(R)-. В некоторых вариантах реализации мостик представляет 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(R)-2' и 4'-CH₂-N(R)-O-2', причем каждый R независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂-алкил.

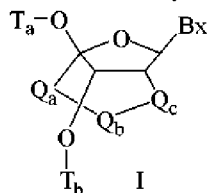
В некоторых вариантах реализации бициклические нуклеозиды дополнительно определены по изомерной конфигурации. Например, нуклеозид, содержащий 4'-2' метиленокси-мостик, может быть в α-L конфигурации или β-D конфигурации. Ранее в антисмысловые олигонуклеотиды, демонстрирующие антисмысловую активность, были внедрены α-L-метиленокси (4'-CH₂-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'-CH₂-O-2') БцНК, (B) β-D-метиленокси (4'-CH₂-O-2') БцНК, (C) этиленокси (4'-(CH₂)₂-O-2') БцНК, (D) аминоокси (4'-CH₂-O-N(R)-2') БцНК, (E) оксиамино (4'-CH₂-N(R)-O-2') БцНК, (F) метил(метиленокси) (4'-CH(CH₃)-O-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



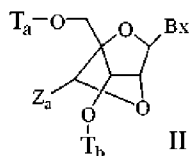
причем Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

-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 amino-защитную группу; и

T_a и T_b, 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:



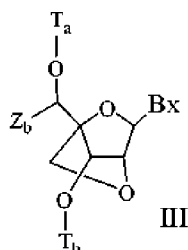
причем Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

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

Z_a представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, замещенный C₁-C₆-алкил, замещенный C₂-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_e независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или замещенный C₁-C₆-алкил, и X представляет собой O или NJ_c.

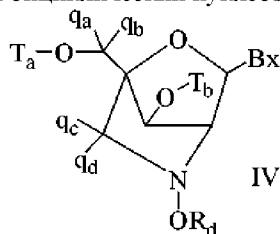
В некоторых вариантах реализации бициклический нуклеозид имеет формулу III:



причем Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;
T_a и T_b, каждый независимо, представляют собой H, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к среде подложки;

Z_b представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, замещенный C₁-C₆-алкил, замещенный C₂-C₆-алкенил, замещенный C₂-C₆-алкинил или замещенный ацил (C(=O)-).

В некоторых вариантах реализации бициклический нуклеозид имеет формулу IV:

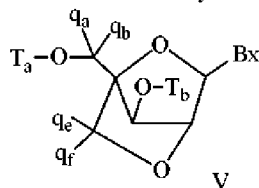


причем Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;
T_a и T_b, каждый независимо, представляют собой H, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к среде подложки;

R_d представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, замещенный C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил или замещенный C₂-C₆-алкинил;

каждый q_a, q_b, q_c и q_d независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆-алкил, замещенный C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, замещенный C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил или замещенный C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-алкоксил, замещенный C₁-C₆-алкоксил, ацил, замещенный ацил, C₁-C₆-аминоалкил или замещенный C₁-C₆-аминоалкил;

В некоторых вариантах реализации бициклический нуклеозид имеет формулу V



причем Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;
T_a и T_b, каждый независимо, представляют собой H, 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, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₁-C₁₂-алкокси, замещенный C₁-C₁₂-алкокси, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, 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);

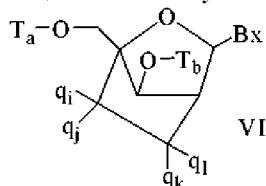
q_g и q_h, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C₁-C₁₂-алкил или замещенный C₁-C₁₂-алкил.

Были описаны синтез и получение метиленокси (4'-CH₂-O-2') БцНК мономеров аденина, цитозина, гуанина, 5-метил-цитозина, тимина и урацила, а также их олигомеризация и свойства распознавания нуклеиновых кислот (см., 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'-CH₂-O-2') БцНК, метиленокси (4'-CH₂-O-2') БцНК и 2'-тио-БцНК (см., 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 (см., 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 (см., 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 ql 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, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, 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; и

qi и qj или qi и qk вместе представляют собой =C(q_g)(q_h), причем q_g и q_h, 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' (см., 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 (см., 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.

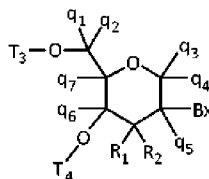
При использовании в настоящем документе "4'-2' бициклический нуклеозид" или "4'-2' бициклический нуклеозид" относится к бициклическому нуклеозиду, содержащему фуранозное кольцо, содержащее мостиковое соединение 2' углеродного атома и 4' углеродного атома.

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 тиоалкил, 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[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, OCH₂C(=O)N(H)CH₃ и O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, причем n и m равны от 1 до около 10. Другие группы 2'-заместителей также могут быть выбраны из: C₁-C₁₂-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 (см., 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 (см., 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 са-

хара). Модифицированные ТГП нуклеозиды включают, но не ограничиваясь этим, так называемые гекситоловые нуклеиновые кислоты (ГНК), аниоловые нуклеиновые кислоты (АНК), маннитоловые нуклеиновые кислоты (МНК) (см. Leumann, 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:

Bx 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, гидрокси-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, amino, азидо, тию, 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 нуклеосновании.

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 (см., 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.

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

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения содержат один или несколько нук-

леотидов, имеющих модифицированные сахарные фрагменты. В 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 сЕt. В некоторых вариантах реализации сЕt модифицированные нуклеотиды расположены в 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 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 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 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.

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, например, настоящее описание относится 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 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 г.

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 Hu-VEC, 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 стандартными способами. Клетки могут быть собраны через 16-24 ч 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 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.

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 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 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.

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 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, гепатоцеллюлярный синдром, серозный гепатит и виремия HBV. В некоторых вариантах реализации HBV-связанное состояние может включать 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 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 хрониче-

ческой инфекцией вируса гепатита В, воздействие крови человека, 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 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%, 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, 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 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 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 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 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 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.

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 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-2а 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-2а 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 ч 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 табл. 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 гзп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гзп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гзп 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 гзп и крыльев каждого химерного олигонуклеотида. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в табл. 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	% ингибирование	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	TGATAAAACGCCGCAGA	3-10-4	55	15
385	401	510099	ATGATAAAACGCCGCAG	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
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
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
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
688	704	510117	AACCACTGAACAAATGG	3-10-4	69	41

689	705	510118	GAACCACTGAACAAATG	3-10-4	63	42
690	706	510119	CGAACCACTGAACAAAT	3-10-4	74	43
738	754	510120	ACCACATCATCCATATA	3-10-4	71	44
1176	1192	510121	TCAGCAAACACTTGGCA	3-10-4	73	45
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
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
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
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
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
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	GCTCCAAATTCTTTATA	3-10-4	59	74
2378	2397	509940	TCTGCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	10	75
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
2821	2837	510146	GTTCCTCAAGAATATGGT	3-10-4	11	81
2822	2838	510147	TGTTCCTCAAGAATATGG	3-10-4	21	82

Пример 2. 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*. Культивированные клетки HepG2.2.15 при плотности 25000 клеток на лунку трансфицировали при помощи электропорации 15000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 ч 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 CCAAACCTTCGGACGGAAA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 311; обратная последовательность TGAGGCCCACTCCCATAGG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 312; последовательность зонда CCCATCATCCTGGGCTTTCGGAAAAT, 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) исполь-

зовали для измерения уровней мРНК. RTS3372 обнаружил первичную геномную последовательность. Набор вирусных затравочных зондов RTS3373MGB (прямая последовательность CCGACCTTGAGG-CATACTTCA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 317; обратная последовательность AATTTATGCCTACAGCCTCCTAGTACA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 318; последовательность зонда TTAAGACTGGGAGGAGTTG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 319) использовали для измерения уровней мРНК. RTS3373MGB обнаружил первичную мРНК и вторичные части транскриптов мРНК pre-S1, 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 табл. 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 гэп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гэп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гэп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гэп 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.

"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 гэп и крыльев каждого химерного олигонуклеотида. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в табл. 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	GAACTGGA GCCACCAG CAGG	76	80	82	81	5-10-5	83
58	71	510019	GAGCCACC AGCAGG	38	32	45	31	2-10-2	84
61	80	505314	CCTGAACT GGAGCCAC CAGC	68	71	67	66	5-10-5	85
62	77	509941	GAACTGGA GCCACCAG	36	32	71	53	3-10-3	86
196	215	505315	AAAAACCC CGCCTGTA ACAC	69	74	80	88	5-10-5	87

199	218	505316	AAGAAAAA CCCCGCCTG TAA	60	60	64	64	5-10-5	88
205	224	505317	GTCAACAA GAAAAACC CCGC	85	83	79	85	5-10-5	89
228	241	510020	GTATTGTGA GGATT	28	18	0	16	2-10-2	90
229	242	510021	GGTATTGTG AGGAT	40	37	19	34	2-10-2	91
244	263	146821	CACCACGA GTCTAGACT CTG	74	73	62	75	5-10-5	92
245	260	509942	CACGAGTC TAGACTCT	18	15	45	46	3-10-3	93
245	258	510022	CGAGTCTA GACTCT	32	26	23	19	2-10-2	94
246	261	509943	CCACGAGT CTAGACTC	34	35	63	60	3-10-3	95
247	266	505318	GTCCACCA CGAGTCTA GACT	75	77	64	75	5-10-5	96
250	269	509921	GAAGTCCA CCACGAGT CTAG	46	46	39	40	5-10-5	97
250	265	509944	TCCACCAC GAGTCTAG	38	39	65	59	3-10-3	98
251	270	509922	AGAAGTCC ACCACGAG TCTA	55	56	17	38	5-10-5	99
251	266	509945	GTCCACCA CGAGTCTA	34	35	64	51	3-10-3	100
252	271	509923	GAGAAGTC CACCACGA GTCT	39	38	39	33	5-10-5	101
252	267	509946	AGTCCACC ACGAGTCT	47	51	50	45	3-10-3	102
253	272	505319	AGAGAAGT CCACCACG AGTC	88	83	80	78	5-10-5	103
253	268	509947	AAGTCCAC CACGAGTC	46	50	56	46	3-10-3	104
254	273	509924	GAGAGAAG TCCACCAC GAGT	43	40	49	44	5-10-5	105
254	269	509948	GAAGTCCA CCACGAGT	41	46	51	44	3-10-3	106
254	267	510023	AGTCCACC ACGAGT	41	32	47	48	2-10-2	107
255	274	509925	TGAGAGAA GTCCACCA CGAG	50	57	55	55	5-10-5	108

255	270	509949	AGAAGTCC ACCACGAG	40	41	52	34	3-10-3	109
255	268	510024	AAGTCCAC CACGAG	26	29	19	23	2-10-2	110
256	275	505320	TTGAGAGA AGTCCACC ACGA	51	57	55	66	5-10-5	111
256	271	509950	GAGAAGTC CACCACGA	30	31	43	33	3-10-3	112
256	269	510025	GAAGTCCA CCACGA	44	38	53	54	2-10-2	113
257	270	510026	AGAAGTCC ACCACG	39	42	32	25	2-10-2	114
258	273	509952	GAGAGAAG TCCACCAC	54	52	60	48	3-10-3	115
258	271	510027	GAGAAGTC CACCAC	29	30	25	19	2-10-2	116
259	274	509953	TGAGAGAA GTCCACCA	39	44	47	38	3-10-3	117
259	272	510028	AGAGAAGT CCACCA	31	29	3	15	2-10-2	118
260	273	510029	GAGAGAAG TCCACC	21	19	23	18	2-10-2	119
261	274	510030	TGAGAGAA GTCCAC	16	22	21	20	2-10-2	120
262	281	505321	AGAAAATT GAGAGAAG TCCA	53	58	52	56	5-10-5	121
265	284	505322	CCTAGAAA ATTGAGAG AAGT	62	65	69	67	5-10-5	122
293	312	505323	ATTTTGGCC AAGACACA CGG	86	84	81	85	5-10-5	123
296	315	505324	CGAATTTTG GCCAAGAC ACA	67	67	69	64	5-10-5	124
302	321	505325	GGACTGCG AATTTTGGC CAA	77	75	73	76	5-10-5	125
360	379	505326	TCCAGCGA TAACCAGG ACAA	89	90	77	91	5-10-5	126
366	385	505327	GACACATC CAGCGATA ACCA	83	85	75	86	5-10-5	127
369	388	505328	GCAGACAC ATCCAGCG ATAA	65	68	49	57	5-10-5	128
384	399	509954	GATAAAAC GCCGCAGA	37	46	53	35	3-10-3	129

384	397	510031	TAAACGC CGCAGA	36	36	33	33	2-10-2	130
385	398	510032	ATAAACG CCGAG	12	7	19	15	2-10-2	131
386	401	509955	ATGATAAA ACGCCGCA	49	55	57	53	3-10-3	132
386	399	510033	GATAAAC GCCGCA	39	39	45	37	2-10-2	133
387	400	510034	TGATAAAA CGCCGC	40	37	29	39	2-10-2	134
388	401	510035	ATGATAAA ACGCCG	22	24	9	22	2-10-2	135
411	430	505329	TGAGGCAT AGCAGCAG GATG	60	64	47	55	5-10-5	136
411	426	509956	GCATAGCA GCAGGATG	62	64	71	60	3-10-3	137
411	424	510036	ATAGCAGC AGGATG	44	34	30	48	2-10-2	138
412	431	509926	ATGAGGCA TAGCAGCA GGAT	45	54	71	62	5-10-5	139
412	427	509957	GGCATAGC AGCAGGAT	72	75	80	71	3-10-3	140
412	425	510037	CATAGCAG CAGGAT	29	24	24	20	2-10-2	141
413	432	509927	GATGAGGC ATAGCAGC AGGA	54	58	54	49	5-10-5	142
413	428	509958	AGGCATAG CAGCAGGA	63	66	68	64	3-10-3	143
413	426	510038	GCATAGCA GCAGGA	55	54	37	46	2-10-2	144
414	433	505330	AGATGAGG CATAGCAG CAGG	85	87	74	82	5-10-5	20
414	429	509959	GAGGCATA GCAGCAGG	64	64	80	68	3-10-3	145
414	427	510039	GGCATAGC AGCAGG	58	54	41	45	2-10-2	146
415	430	509960	TGAGGCAT AGCAGCAG	59	59	66	64	3-10-3	147
415	428	510040	AGGCATAG CAGCAG	58	55	38	41	2-10-2	148
416	431	509961	ATGAGGCA TAGCAGCA	56	54	65	56	3-10-3	149
416	429	510041	GAGGCATA GCAGCA	64	62	64	57	2-10-2	150
417	432	509962	GATGAGGC ATAGCAGC	57	52	58	49	3-10-3	151

417	430	510042	TGAGGCAT AGCAGC	48	50	55	48	2-10-2	152
418	433	509963	AGATGAGG CATAGCAG	50	52	64	51	3-10-3	153
418	431	510043	ATGAGGCA TAGCAG	36	31	36	26	2-10-2	154
419	434	509964	AAGATGAG GCATAGCA	48	47	72	65	3-10-3	155
419	432	510044	GATGAGGC ATAGCA	44	28	0	14	2-10-2	156
420	435	509965	GAAGATGA GGCATAGC	45	41	65	62	3-10-3	157
420	433	510045	AGATGAGG CATAGC	41	43	37	29	2-10-2	158
421	436	509966	AGAAGATG AGGCATAG	32	29	64	51	3-10-3	159
421	434	510046	AAGATGAG GCATAG	21	18	26	27	2-10-2	160
422	437	509967	AAGAAGAT GAGGCATA	21	17	55	46	3-10-3	161
422	435	510047	GAAGATGA GGCATA	25	24	23	25	2-10-2	162
423	436	510048	AGAAGATG AGGCAT	21	17	25	19	2-10-2	163
424	437	510049	AAGAAGAT GAGGCA	17	11	38	27	2-10-2	164
454	473	505331	ACGGGCAA CATACCTTG ATA	55	57	65	60	5-10-5	165
457	476	505332	CAAACGGG CAACATAC CTTG	73	77	77	74	5-10-5	166
457	472	509968	CGGGCAAC ATACCTTG	60	61	73	70	3-10-3	167
458	473	509969	ACGGGCAA CATACCTT	58	63	64	58	3-10-3	168
458	471	510050	GGGCAACA TACCTT	58	56	57	46	2-10-2	169
459	472	510051	CGGGCAAC ATACCT	49	43	47	37	2-10-2	170
460	473	510052	ACGGGCAA CATACC	50	50	54	51	2-10-2	171
463	482	505333	AGAGGACA AACGGGCA ACAT	64	68	64	71	5-10-5	172
466	485	505334	ATTAGAGG ACAAACGG GCAA	59	62	42	69	5-10-5	173
472	491	505335	CCTGGAATT AGAGGACA AAC	78	81	73	86	5-10-5	174

475	494	505336	GATCCTGG AATTAGAG GACA	56	65	61	72	5-10-5	175
639	654	509970	GGCCCACT CCCATAGG	38	55	74	48	3-10-3	176
641	656	509971	GAGGCCCA CTCCATA	30	46	77	54	3-10-3	177
642	657	509972	TGAGGCCC ACTCCCAT	58	57	84	66	3-10-3	178
643	658	509973	CTGAGGCC CACTCCCA	38	53	70	66	3-10-3	179
670	689	146823	GGCACTAG TAAACTGA GCCA	61	64	63	63	5-10-5	180
670	685	509974	CTAGTAAA CTGAGCCA	71	71	78	80	3-10-3	181
670	683	510053	AGTAAACT GAGCCA	49	48	52	53	2-10-2	182
671	684	510054	TAGTAAAC TGAGCC	41	38	19	30	2-10-2	183
672	685	510055	CTAGTAAA CTGAGC	25	27	42	47	2-10-2	184
673	692	505337	AATGGCAC TAGTAAAC TGAG	34	46	49	52	5-10-5	185
679	698	505338	TGAACAAA TGGCACTA GTAA	74	77	71	80	5-10-5	186
682	701	505339	CACTGAAC AAATGGCA CTAG	82	83	71	82	5-10-5	187
687	702	509975	CCACTGAA CAAATGGC	72	73	76	80	3-10-3	188
688	707	505340	ACGAACCA CTGAACAA ATGG	69	69	78	76	5-10-5	189
688	703	509976	ACCACTGA ACAAATGG	47	48	67	65	3-10-3	190
689	704	509977	AACCACTG AACAAATG	33	33	39	41	3-10-3	191
690	705	509978	GAACCACT GAACAAAT	50	49	63	48	3-10-3	192
691	710	505341	CCTACGAA CCACTGAA CAAA	64	70	70	72	5-10-5	193
691	706	509979	CGAACCAC TGAACAAA	67	66	78	77	3-10-3	194
691	704	510056	AACCACTG AACAAA	36	36	23	32	2-10-2	195
692	705	510057	GAACCACT GAACAA	45	44	51	43	2-10-2	196

693	706	510058	CGAACCAC TGAAACA	59	52	48	49	2-10-2	197
697	716	505342	GAAAGCCC TACGAACC ACTG	76	80	73	83	5-10-5	198
738	753	509980	CCACATCAT CCATATA	40	33	62	54	3-10-3	199
738	751	510059	ACATCATCC ATATA	19	9	30	27	2-10-2	200
739	754	509981	ACCACATC ATCCATAT	76	78	93	85	3-10-3	201
739	752	510060	CACATCATC CATAT	45	35	24	17	2-10-2	202
740	753	510061	CCACATCAT CCATA	52	49	43	40	2-10-2	203
741	754	510062	ACCACATC ATCCAT	44	45	48	47	2-10-2	204
756	775	505343	TGTACAGA CTTGGCCCC CAA	47	56	55	68	5-10-5	205
823	842	505344	AGGGTTTA AATGTATA CCCA	66	71	64	72	5-10-5	206
1170	1189	505345	GCAAACAC TTGGCACA GACC	76	80	35	70	5-10-5	207
1176	1191	509982	CAGCAAAC ACTTGGCA	42	44	56	54	3-10-3	208
1177	1192	509983	TCAGCAAA CACTTGGC	60	54	74	70	3-10-3	209
1259	1278	505346	CCGCAGTA TGGATCGG CAGA	88	82	57	80	5-10-5	210
1261	1276	509984	GCAGTATG GATCGGCA	61	58	65	72	3-10-3	211
1262	1281	505347	GTTCCGCA GTATGGAT CGGC	84	81	71	83	5-10-5	212
1268	1287	505348	CTAGGAGT TCCGCAGT ATGG	78	68	70	79	5-10-5	213
1271	1290	505349	CGGCTAGG AGTTCCGC AGTA	47	54	59	61	5-10-5	214
1277	1296	505350	AACAAGCG GCTAGGAG TTCC	55	62	69	69	5-10-5	215
1280	1299	505351	CAAAACAA GCGGCTAG GAGT	20	49	49	54	5-10-5	216

1283	1302	505352	GAGCAAAA CAAGCGGC TAGG	53	83	73	87	5-10-5	217
1286	1305	505353	TGCGAGCA AAACAAGC GGCT	64	73	68	78	5-10-5	218
1413	1426	510063	ACAAAGGA CGTCCC	14	8	0	0	2-10-2	219
1515	1534	505354	GAGGTGCG CCCCGTGGT CGG	68	81	61	80	5-10-5	220
1518	1537	505355	AGAGAGGT GCGCCCCG TGGT	59	75	75	84	5-10-5	221
1521	1540	505356	TAAAGAGA GGTGCGCC CCGT	63	76	83	78	5-10-5	222
1550	1563	510064	AAGGCACA GACGGG	35	38	25	32	2-10-2	223
1577	1596	146786	GTGAAGCG AAGTGCAC ACGG	88	91	84	93	5-10-5	224
1580	1599	505357	GAGGTGAA GCGAAGTG CACA	70	75	71	82	5-10-5	225
1583	1602	505358	GCAGAGGT GAAGCGAA GTGC	77	82	72	84	5-10-5	226
1586	1605	505359	CGTGCAGA GGTGAAGC GAAG	72	73	67	80	5-10-5	227
1655	1674	505360	AGTCCAAG AGTCCTCTT ATG	66	68	54	68	5-10-5	228
1706	1719	510065	CAGTCTTG AAGTA	19	19	26	17	2-10-2	229
1778	1793	509985	TATGCCTAC AGCCTCC	64	60	64	63	3-10-3	230
1779	1794	509986	TTATGCCTA CAGCCTC	66	66	77	73	3-10-3	231
1780	1795	509987	TTTATGCCT ACAGCCT	56	55	68	67	3-10-3	232
1781	1796	509988	ATTTATGCC TACAGCC	52	52	68	63	3-10-3	233
1782	1797	509989	AATTTATGC CTACAGC	48	44	70	59	3-10-3	234
1783	1798	509990	CAATTTATG CCTACAG	24	18	39	40	3-10-3	235
1784	1799	509991	CCAATTTAT GCCTACA	37	37	55	55	3-10-3	236
1785	1800	509992	ACCAATTTA TGCCTAC	35	36	60	55	3-10-3	237

1806	1825	505361	AAAGTTGC ATGGTGCT GGTG	42	55	75	61	5-10-5	238
1809	1828	505362	GAAAAAGT TGCATGGT GCTG	45	56	64	53	5-10-5	239
1812	1831	505363	GGTGAAAA AGTTGCAT GGTG	71	70	80	72	5-10-5	240
1815	1834	505364	AGAGGTGA AAAAGTTG CATG	51	57	77	82	5-10-5	241
1818	1837	505365	GGCAGAGG TGAAAAAG TTGC	54	63	76	78	5-10-5	242
1821	1840	505366	TTAGGCAG AGGTGAAA AAGT	61	65	80	66	5-10-5	243
1822	1837	509993	GGCAGAGG TGAAAAAG	47	51	74	54	3-10-3	244
1823	1838	509994	AGGCAGAG GTGAAAAA	47	40	76	54	3-10-3	245
1824	1843	505367	TGATTAGG CAGAGGTG AAAA	41	39	62	29	5-10-5	246
1824	1839	509995	TAGGCAGA GGTGAAAA	46	42	79	59	3-10-3	247
1826	1839	510066	TAGGCAGA GGTGAA	40	33	44	31	2-10-2	248
1827	1846	505368	AGATGATT AGGCAGAG GTGA	27	46	62	51	5-10-5	249
1861	1880	146787	AGCTTGGA GGCTTGAA CAGT	59	61	65	72	5-10-5	250
1864	1883	505369	CACAGCTT GGAGGCTT GAAC	11	21	48	31	5-10-5	251
1865	1880	509996	AGCTTGGA GGCTTGAA	13	1	45	40	3-10-3	252
1865	1878	510067	CTTGGAGG CTTGAA	22	17	20	14	2-10-2	253
1866	1881	509997	CAGCTTGG AGGCTTGA	29	19	51	45	3-10-3	254
1866	1879	510068	GCTTGGAG GCTTGA	24	25	37	32	2-10-2	255
1867	1886	505370	AGGCACAG CTTGGAGG CTTG	32	36	58	33	5-10-5	63
1867	1882	509998	ACAGCTTG GAGGCTTG	1	4	23	12	3-10-3	256

1867	1880	510069	AGCTTGGA GGCTTG	23	24	17	23	2-10-2	257
1868	1883	509999	CACAGCTT GGAGGCTT	5	1	48	41	3-10-3	258
1868	1881	510070	CAGCTTGG AGGCTT	21	20	0	18	2-10-2	259
1869	1884	510000	GCACAGCT TGGAGGCT	14	10	50	37	3-10-3	260
1869	1882	510071	ACAGCTTG GAGGCT	19	22	24	27	2-10-2	261
1870	1889	505371	CCAAGGCA CAGCTTGG AGGC	27	40	68	38	5-10-5	69
1870	1885	510001	GGCACAGC TTGGAGGC	10	12	43	16	3-10-3	262
1870	1883	510072	CACAGCTT GGAGGC	28	31	33	30	2-10-2	263
1871	1886	510002	AGGCACAG CTTGGAGG	24	20	46	25	3-10-3	264
1871	1884	510073	GCACAGCT TGGAGG	20	18	22	15	2-10-2	265
1872	1887	510003	AAGGCACA GCTTGGAG	6	0	45	24	3-10-3	266
1872	1885	510074	GGCACAGC TTGGAG	18	18	32	23	2-10-2	267
1873	1892	505372	CACCCAAG GCACAGCT TGA	18	8	55	16	5-10-5	268
1873	1888	510004	CAAGGCAC AGCTTGGA	9	0	31	15	3-10-3	269
1873	1886	510075	AGGCACAG CTTGGA	23	9	27	10	2-10-2	270
1874	1889	510005	CCAAGGCA CAGCTTGG	0	0	39	25	3-10-3	271
1876	1895	505373	AGCCACCC AAGGCACA GCTT	47	50	69	56	5-10-5	272
1879	1898	505374	CAAAGCCA CCCAAGGC ACAG	27	27	55	30	5-10-5	273
1882	1901	505375	CCCCAAAG CCACCCAA GGCA	34	40	54	39	5-10-5	274
1885	1904	505376	ATGCCCA AAGCCACC CAAG	41	43	54	52	5-10-5	275
1888	1907	505377	TCCATGCCC CAAAGCCA CCC	40	42	72	40	5-10-5	276
1891	1910	505378	ATGTCCATG CCCCAAAG CCA	35	33	70	40	5-10-5	277

1918	1933	510006	CTCCAAATT CTTTATA	9	2	53	41	3-10-3	278
1918	1931	510076	CCAAATTCT TTATA	28	22	7	22	2-10-2	279
1919	1934	510007	GCTCCAAA TTCTTTAT	43	39	72	57	3-10-3	280
1919	1932	510077	TCCAAATTC TTTAT	19	11	0	2	2-10-2	281
1920	1933	510078	CTCCAAATT CTTTA	19	11	0	0	2-10-2	282
1921	1934	510079	GCTCCAAA TTCTTT	50	48	61	55	2-10-2	283
1957	1976	505379	GGAAAGAA GTCAGAAG GCAA	17	14	81	39	5-10-5	284
2270	2285	510008	GTGCGAAT CCACACTC	21	4	36	11	3-10-3	285
2270	2283	510080	GCGAATCC ACACTC	32	29	41	33	2-10-2	286
2271	2284	510081	TGCGAATC CACACT	28	20	25	11	2-10-2	287
2272	2285	510082	GTGCGAAT CCACAC	28	20	32	22	2-10-2	288
2368	2387	505380	GAGGGAGT TCTTCTCT AGG	24	22	90	48	5-10-5	289
2378	2393	510009	CGAGGCGA GGGAGTTC	12	1	65	10	3-10-3	290
2378	2391	510083	AGGCGAGG GAGTTC	17	18	29	25	2-10-2	291
2379	2394	510010	GCGAGGCG AGGGAGTT	18	13	82	37	3-10-3	292
2379	2392	510084	GAGGCGAG GGAGTT	29	22	54	30	2-10-2	293
2380	2395	510011	TGCGAGGC GAGGGAGT	13	11	69	44	3-10-3	294
2380	2393	510085	CGAGGCGA GGGAGT	25	20	53	42	2-10-2	295
2381	2396	510012	CTGCGAGG CGAGGGAG	17	14	79	53	3-10-3	296
2381	2394	510086	GCGAGGCG AGGGAG	33	29	66	48	2-10-2	297
2382	2397	510013	TCTGCGAG GCGAGGGA	18	4	77	47	3-10-3	298
2420	2439	505381	CCGAGATT GAGATCTTC TGC	12	18	83	28	5-10-5	299
2459	2478	505382	CCCACCTTA TGAGTCCA AGG	14	19	80	36	5-10-5	300
2819	2838	505383	TGTTCCCAA GAATATGG TGA	29	32	78	44	5-10-5	301
2820	2835	510014	TCCCAAGA ATATGGTG	10	10	68	40	3-10-3	302
2821	2836	510015	TTCCCAAG AATATGGT	5	0	62	24	3-10-3	303
2822	2837	510016	GTTCCCAA GAATATGG	6	2	42	16	3-10-3	304
2823	2838	510017	TGTTCCCAA GAATATG	18	18	47	18	3-10-3	305
2824	2839	510018	TTGTCCCA AGAATAT	7	5	57	19	3-10-3	306
2825	2838	510087	TGTTCCCAA GAATA	25	20	44	25	2-10-2	307
2873	2892	505384	GAAAGAAT CCCAGAGG ATTG	8	4	61	22	5-10-5	308
3161	3180	146833	ACTGCATG GCCTGAGG ATGA	47	46	82	54	5-10-5	309
3163	3182	505385	CCACTGCAT GGCCTGAG GAT	25	34	69	19	5-10-5	310

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 ч обработки РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР 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 табл. 3 как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Таблица 3

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV МОЕ химерными олигонуклеотидами в клетках HepAD38 (Тет-HBV) (обнаружено по RTS3372 и RTS3373MGB)

Сайт инициации	Терминирующий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3373MGB % ингибирование	RTS3372 % ингибирование	SEQ ID NO
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

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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
1806	1825	505361	5-10-5	66	66	238
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
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
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
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

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
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
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
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) хи-мерными олигонуклеотидами МОЕ.

Некоторые антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанного в примерах 1 и 2, испытывали 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 ч обработки РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР 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 табл. 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 % ингибирование	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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
1783	1798	509990	3-10-3	16	25	234
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
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
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
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
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

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
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
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
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
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
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
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 табл. 5. Примерно через 16 ч 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 табл. 5. Как показано в табл. 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, 31,25, 62,5, 125,0 и 250,0 нМ, как показано в табл. 6. Примерно через 16 ч 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 табл. 6. Как показано в табл. 6, в некоторых клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, существенно снизились уровни мРНК HBV зависимым от дозы образом.

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 табл. 7.

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
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
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
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
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
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
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 MOE 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 метаболических 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 (CCTTCCCTGAAGGTTCCCTCC (SEQ ID NO: 320)), MOE химерного олигонуклеотида 5-10-5 без известной гомологии с какой-либо генной 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 табл. 8 и выражен как процентное изменение от веса, измеренного перед началом обработки. В конце исследования измерили вес печени, селезенки и почек, значения представлены в табл. 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 табл. 10. Измерили также уровни холестерина и триглицеридов в плазме, используя тот же клинический анализатор химического состава, и также представили результаты в табл. 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 табл. 11.

Таблица 11

Влияние обработки антисмысловым олигонуклеотидом на почечные маркеры мышей BALB/c

	BUN (мг/дл)
PBS	29
ISIS 141923	29
ISIS 146779	28
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
ISIS 509931	23
ISIS 509932	28
ISIS 509934	25
ISIS 509957	24
ISIS 510100	27
ISIS 510106	27
ISIS 510116	25
ISIS 510140	22

Испытание 2.

Каждой мышке 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 табл. 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 табл. 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 табл. 14.

Таблица 14

Влияние обработки антисмысловым олигонуклеотидом
на почечные маркеры мышей BALB/c

	BUN
PBS	21
ISIS 505329	22
ISIS 509926	20
ISIS 509927	20
ISIS 509958	22
ISIS 509959	21
ISIS 509960	20
ISIS 509974	19
ISIS 509975	19
ISIS 510038	19
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 табл. 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 табл. 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 Immuno-diagnostics, штат Калифорния. Как показано в табл. 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 табл. 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 табл. 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
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 надосадочной жидкости клеток HepG2.2.15

№ 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
510106	7	42	62	76
510116	27	56	76	81

Таблица 18

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

№ 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
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

Таблица 19

Общие уровни белка в надосадочной жидкости клеток HepG2.2.15

	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
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
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
510116	5880	5380	4797	4757

Пример 9. In vivo ингибирование мРНК HBV MOE химерными олигонуклеотидами у HBV-трансгенных мышей.

ISIS 146786, MOE химерный олигонуклеотид 5-10-5, и ISIS 510100, MOE химерный олигонуклеотид 3-10-4 MOE, демонстрирующие существенное ингибирование мРНК HBV, испытали 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 табл. 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 табл. 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 (Тесо Diagnostics, Анахайм, штат Калифорния). Измерили концентрации ALT (аланин-трансаминазы) и представили результаты, выраженные в МЕ/л, в табл. 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. Культивированные клетки HepG2.2.15 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 ч 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.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в табл. 23 были разработаны как 5'-10'-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды. Эти химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гзп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гзп 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 табл. 23, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1).

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
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
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

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	GGGAGAGGCAGTAGTCGGAA	49	356
98	117	524446	TAAGGGAGAGGCAGTAGTCG	81	357
101	120	524447	CGATAAGGGAGAGGCAGTAG	86	358
104	123	524448	TGACGATAAGGGAGAGGCAG	79	359
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
131	150	524457	CGCAGGGTCCCCAATCCTCG	76	368
134	153	524458	CAGCGCAGGGTCCCCAATCC	59	369
137	156	524459	GTTCAGCGCAGGGTCCCCAA	80	370
140	159	524460	CATGTTCAAGCGCAGGGTCCC	90	371
143	162	524461	CTCCATGTTCAAGCGCAGGGT	75	372
146	165	524462	GTTCTCCATGTTCAAGCGCAG	54	373
149	168	524463	GATGTTCTCCATGTTCAAGCG	27	374
152	171	524464	TGTGATGTTCTCCATGTTCA	72	375
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	CGCCTGTAACACGAGAAGGG	65	381
191	210	524472	CCCCGCCTGTAACACGAGAA	71	382
194	213	524473	AAACCCCGCCTGTAACACGA	74	383
195	214	524474	AAAACCCCGCCTGTAACACG	72	384
196	215	505315	AAAAACCCCGCCTGTAACAC	52	87
197	216	524475	GAAAAACCCCGCCTGTAACA	38	385
198	217	524476	AGAAAAACCCCGCCTGTAAC	18	386
200	219	524477	CAAGAAAAACCCCGCCTGTA	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

212	231	524483	GATTCTTGTCACAAGAAAA	57	393
215	234	524484	GAGGATTCTTGTCACAAGA	51	394
218	237	524485	TGTGAGGATTCTTGTCACA	83	395
221	240	524486	TATTGTGAGGATTCTTGTC	61	396
224	243	524487	CGGTATTGTGAGGATTCTG	74	397
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
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
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
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
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
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
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
294	313	524513	AATTTTGGCCAAGACACACG	79	423
295	314	524514	GAATTTTGGCCAAGACACAC	74	424
298	317	524515	TGCGAATTTTGGCCAAGACA	78	425

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
336	355	524524	GAGGACAGGAGGTTGGTGAG	56	434
339	358	524525	TTGGAGGACAGGAGGTTGGT	81	435
342	361	524526	AAGTTGGAGGACAGGAGGTT	77	436
345	364	524527	GACAAGTTGGAGGACAGGAG	69	437
348	367	524528	CAGGACAAGTTGGAGGACAG	82	438
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
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
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	CGCCGACACACATCCAGCG	84	451
390	409	524542	AGAGGAAGATGATAAAACGC	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
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
412	431	509926	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	84	139
413	432	509927	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	68	142

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
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
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
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
458	477	524565	ACAAACGGGCAACATACCTT	80	475
459	478	524566	GACAAACGGGCAACATACCT	42	476
461	480	524567	AGGACAAACGGGCAACATAC	47	477
464	483	524568	TAGAGGACAAACGGGCAACA	81	478
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
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
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
503	522	524583	TCGGCATGGTCCCGTGCTGG	0	493
506	525	524584	GGTTCGGCATGGTCCCGTGC	56	494

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
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
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
554	573	524600	ACAGCAACAGGAGGGATACA	72	510
557	576	524601	GGTACAGCAACAGGAGGGAT	59	511
560	579	524602	TTGGTACAGCAACAGGAGG	81	512
563	582	524603	AGGTTTGGTACAGCAACAGG	74	513
566	585	524604	CGAAGGTTTGGTACAGCAAC	85	514
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
584	603	524610	ACAGGTGCAATTTCCGTCCG	81	520
587	606	524611	AATACAGGTGCAATTTCCGT	88	521
590	609	524612	GGGAATACAGGTGCAATTTC	32	522
593	612	524613	GATGGGAATACAGGTGCAAT	49	523
608	627	524614	AGCCCAGGATGATGGGATGG	89	524
611	630	524615	GAAAGCCCAGGATGATGGGA	71	525
614	633	524616	TCCGAAAGCCCAGGATGATG	86	526
617	636	524617	TTTCCGAAAGCCCAGGATG	97	527
620	639	524618	GAATTTTCCGAAAGCCCAGG	80	528
623	642	524619	TAGGAATTTTCCGAAAGCCC	95	529
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	GGCTGAGGCCCACTCCCAT	62	535
644	663	524626	ACGGGCTGAGGCCCACTCCC	57	536
647	666	524627	GAAACGGGCTGAGGCCCACT	62	537

650	669	524628	GGAGAAACGGGCTGAGGCC	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
665	684	524633	TAGTAAACTGAGCCAGGAGA	86	543
668	687	524634	CACTAGTAAACTGAGCCAGG	96	544
669	688	524635	GCACTAGTAAACTGAGCCAG	83	545
671	690	524636	TGGCACTAGTAAACTGAGCC	84	546
672	691	524637	ATGGCACTAGTAAACTGAGC	82	547
674	693	524638	AAATGGCACTAGTAAACTGA	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
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
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
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
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
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
748	767	524664	CTTGCCCCCAATACCACAT	82	574
751	770	524665	AGACTTGCCCCCAATACCA	77	575
754	773	524666	TACAGACTTGCCCCCAATA	77	576

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
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
796	815	524680	AAGAAAATTGGTAACAGCGG	84	590
799	818	524681	CAAAAGAAAATTGGTAACAG	41	591
802	821	524682	AGACAAAAGAAAATTGGTAA	51	592
805	824	524683	CAAAGACAAAAGAAAATTGG	66	593
808	827	524684	ACCCAAAGACAAAAGAAAAT	61	594
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
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
830	849	524694	TTTTGTTAGGGTTTAAATGT	67	604
845	864	524695	AACCCCATCTCTTTGTTTG	81	605
848	867	524696	AGTAACCCCATCTCTTTGTT	71	606
851	870	524697	GAGAGTAACCCCATCTCTTT	65	607
854	873	524698	TCAGAGAGTAACCCCATCTC	96	608
857	876	524699	AATTCAGAGAGTAACCCCAT	94	609
860	879	524700	TAAAATTCAGAGAGTAACCC	71	610
863	882	524701	CCATAAAATTCAGAGAGTAA	90	611
866	885	524702	AACCCATAAAATTCAGAGAG	86	612
869	888	524703	CATAACCCATAAAATTCAGA	72	613
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

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
902	921	524714	GTTCTTGTGGCAAGGACCCA	77	624
905	924	524715	TGTGTTCTTGTGGCAAGGAC	90	625
908	927	524716	TGATGTGTCTTGTGGCAAG	90	626
911	930	524717	GTATGATGTGTTCTTGTGGC	82	627
914	933	524718	TTTGTATGATGTGTTCTTGT	95	628
930	949	524719	AAACATTCTTTGATTTTTTG	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
945	964	524724	ATAGGAAGTTTTCTAAAACA	74	634
948	967	524725	TTAATAGGAAGTTTTCTAAA	40	635
951	970	524726	CTGTTAATAGGAAGTTTTCT	93	636
954	973	524727	GGCCTGTTAATAGGAAGTTT	87	637
957	976	524728	ATAGGCCTGTTAATAGGAAG	85	638
960	979	524729	TCAATAGGCCTGTTAATAGG	92	639
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
978	997	524734	CGTTGACATACTTTCCAATC	95	645
996	1015	524735	CCCAAAAGACCCACAATTCTG	92	646
999	1018	524736	AAACCCAAAAGACCCACAAT	74	647
1002	1021	524737	GCAAAACCCAAAAGACCCAC	85	648
1005	1024	524738	GCAGCAAAACCCAAAAGACC	70	649
1025	1044	524739	AACCACATTGTGTAAATGGG	90	650
1028	1047	524740	GATAACCACATTGTGTAAAT	58	651
1031	1050	524741	CAGGATAACCACATTGTGTA	83	652
1034	1053	524742	ACGCAGGATAACCACATTGT	84	653
1037	1056	524743	TTAACGCAGGATAACCACAT	93	654
1040	1059	524744	GCATTAAACGCAGGATAACCA	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
1055	1074	524749	TACATGCATACAAGGGCATT	86	660
1058	1077	524750	GAATACATGCATACAAGGGC	75	661

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
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
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
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
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
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	1184	524780	CACCTGGCACAGACCTGGCC	93	691
1168	1187	524781	AAACACTTGGCACAGACCTG	90	692
1169	1188	524782	CAAACACTTGGCACAGACCT	75	693
1170	1189	505345	GCAAACACTTGGCACAGACC	78	207
1171	1190	524783	AGCAAACACTTGGCACAGAC	84	694
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

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
1245	1264	524801	GGCAGAGGAGCCGAAAAGG T	98	712
1248	1267	524802	ATCGGCAGAGGAGCCGAAA	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
1261	1280	524807	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	98	719
1262	1281	505347	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	98	212
1263	1282	524808	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	96	720
1264	1283	524809	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	97	721
1266	1285	524810	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	96	722
1269	1288	524811	GCTAGGAGTTCCGCAGTATG	96	723
1272	1291	524812	GCGGCTAGGAGTTCCGCAGT	75	724
1275	1294	524813	CAAGCGGCTAGGAGTTCCGC	86	725
1278	1297	524814	AAACAAGCGGCTAGGAGTTC	73	726
1281	1300	524815	GCAAAAACAAGCGGCTAGGAG	71	727
1282	1301	524816	AGCAAAAACAAGCGGCTAGGA	89	728
1283	1302	505352	GAGCAAAAACAAGCGGCTAGG	76	217
1284	1303	524817	CGAGCAAAAACAAGCGGCTAG	78	729
1285	1304	524818	GCGAGCAAAAACAAGCGGCTA	71	730
1286	1305	505353	TGCGAGCAAAAACAAGCGGCT	82	218
1287	1306	524819	CTGCGAGCAAAAACAAGCGGC	82	731
1288	1307	524820	GCTGCGAGCAAAAACAAGCGG	67	732
1290	1309	524821	CTGCTGCGAGCAAAAACAAGC	79	733
1293	1312	524822	GACCTGCTGCGAGCAAAAACA	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
1311	1330	524828	CCGATAATGTTTGCTCCAGA	87	740
1314	1333	524829	GTCCCATAATGTTTGCTCC	80	741
1317	1336	524830	TCAGTCCCGATAATGTTTGC	76	742
1320	1339	524831	TTATCAGTCCCGATAATGTT	53	743
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	96	224

Пример 11. 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. Культивированные клетки HepG2.2.15 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® 70 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 ч 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 нуклеотидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с

обоих 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 гзп 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 табл. 24, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1). Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в табл. 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 % ингибирования	RTS3372 % ингибирования	SEQ ID NO
1323	1342	52483 2	GAGTTATCAGTCCCGAT AAT	63	н/и	744
1326	1345	52483 3	ACAGAGTTATCAGTCCCGAT	82	н/и	745
1329	1348	52483 4	ACAACAGAGTTATCAGTCCC	52	н/и	746
1332	1351	52483 5	AGGACAACAGAGTTATCAGT	57	н/и	747
1335	1354	52483 6	GAGAGGACAACAGAGTTATC	49	н/и	748
1338	1357	52483 7	CGGGAGAGGACAACAGAGTT	0	н/и	749
1341	1360	52483 8	TTGCGGGAGAGGACAACAG	17	н/и	750
1344	1363	52483 9	TATTTGCGGGAGAGGACAAC	30	н/и	751
1347	1366	52484 0	GTATATTTGCGGGAGAGGAC	22	н/и	752
1350	1369	52484 1	GATGTATATTTGCGGGAGAG	32	н/и	753
1353	1372	52484 2	TACGATGTATATTTGCGGGGA	76	н/и	754
1356	1375	52484 3	GGATACGATGTATATTTGCG	76	н/и	755
1359	1378	52484 4	CATGGATACGATGTATATTT	87	н/и	756
1362	1381	52484 5	AGCCATGGATACGATGTATA	70	н/и	757
1365	1384	52484 6	AGCAGCCATGGATACGATGT	22	н/и	758
1368	1387	52484 7	CCTAGCAGCCATGGATACGA	67	н/и	759
1371	1390	52484 8	CAGCCTAGCAGCCATGGATA	56	н/и	760
1374	1393	52484 9	GCACAGCCTAGCAGCCATGG	38	н/и	761
1377	1396	52485 0	GCAGCACAGCCTAGCAGCCA	11	н/и	762
1380	1399	52485 1	TTGGCAGCACAGCCTAGCAG	34	н/и	763
1383	1402	52485	CAGTTGGCAGCACAGCC	47	н/и	764

		2	TAG			
1386	1405	52485 3	ATCCAGTTGGCAGCACA GCC	45	н/и	765
1389	1408	52485 4	AGGATCCAGTTGGCAGC ACA	36	н/и	766
1392	1411	52485 5	CGCAGGATCCAGTTGGC AGC	41	н/и	767
1395	1414	52485 6	CCGCGCAGGATCCAGTT GGC	72	н/и	768
1398	1417	52485 7	GTCCCGCGCAGGATCCA GTT	55	н/и	769
1457	1476	52485 8	AGCGACCCCGAGAAGGG TCG	17	н/и	770
1460	1479	52485 9	CCAAGCGACCCCGAGAA GGG	45	н/и	771
1463	1482	52486 0	GTCCCAAGCGACCCCGA GAA	8	н/и	772
1466	1485	52486 1	AGAGTCCCAAGCGACCC CGA	51	н/и	773
1469	1488	52486 2	GAGAGAGTCCCAAGCGA CCC	28	н/и	774
1472	1491	52486 3	GACGAGAGAGTCCCAAG GAC	37	н/и	775
1492	1511	52486 4	GAACGGCAGACGGAGA AGGG	27	н/и	776
1498	1517	52486 6	CGGTCGGAACGGCAGAC GGA	78	н/и	777
1501	1520	52486 7	GGTCGGTCGGAACGGCA GAC	78	н/и	778
1504	1523	52486 8	CGTGGTCGGTCGGAACG GCA	79	н/и	779
1507	1526	52486 9	CCCCGTGGTCGGTCGGA ACG	70	н/и	780
1510	1529	52487 0	GCGCCCCGTGGTCGGTC GGA	78	н/и	781
1513	1532	52487 1	GGTGCGCCCCGTGGTCG GTC	74	н/и	782
1514	1533	52487 2	AGGTGCGCCCCGTGGTC GGT	63	н/и	783
1515	1534	50535 4	GAGGTGCGCCCCGTGGT CGG	70	н/и	220
1516	1535	52487 3	AGAGGTGCGCCCCGTGG TCG	72	н/и	784
1517	1536	52487 4	GAGAGGTGCGCCCCGTG GTC	49	н/и	785
1518	1537	50535 5	AGAGAGGTGCGCCCCGT GGT	64	н/и	221
1519	1538	52487 5	AAGAGAGGTGCGCCCCG TGG	57	н/и	786
1520	1539	52487 6	AAAGAGAGGTGCGCCCC GTG	63	н/и	787

1521	1540	50535 6	TAAAGAGAGGTGCGCCC CGT	68	н/н	222
1522	1541	52487 7	GTAAAGAGAGGTGCGCC CCG	50	н/н	788
1523	1542	52487 8	CGTAAAGAGAGGTGCGC CCC	64	н/н	789
1550	1569	52487 9	GATGAGAAGGCACAGAC GGG	70	н/н	790
1553	1572	52488 0	GCAGATGAGAAGGCACA GAC	81	н/н	791
1556	1575	52488 1	CCGGCAGATGAGAAGGC ACA	80	н/н	792
1559	1578	52488 2	GGTCCGGCAGATGAGAA GGC	84	н/н	793
1562	1581	52488 3	CACGGTCCGGCAGATGA GAA	79	н/н	794
1565	1584	52488 4	GCACACGGTCCGGCAGA TGA	83	н/н	795
1568	1587	52488 5	AGTGCACACGGTCCGGC AGA	77	н/н	796
1571	1590	52488 6	CGAAGTGCACACGGTCC GGC	89	н/н	797
1574	1593	52488 7	AAGCGAAGTGCACACGG TCC	85	н/н	798
1575	1594	52488 8	GAAGCGAAGTGCACACG GTC	83	н/н	799
1576	1595	52488 9	TGAAGCGAAGTGCACAC GGT	83	н/н	800
1577	1596	14678 6	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	88	85	224
1578	1597	52489 0	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	83	н/н	801
1579	1598	52489 1	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	82	н/н	802
1580	1599	50535 7	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	79	н/н	803
1581	1600	52489 2	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	73	н/н	804
1582	1601	52489 3	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	80	н/н	805
1583	1602	50535 8	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	84	н/н	226
1584	1603	52489 4	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	74	н/н	806
1585	1604	52489 5	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	72	н/н	807
1586	1605	50535 9	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	78	н/н	227
1604	1623	52489 6	ACGGTGGTCTCCATGCG ACG	79	н/н	808
1607	1626	52489	TTCACGGTGGTCTCCATG	75	н/н	809

		7	CG			
1630	1649	52489 8	CCTTGGGCAACATT TGG	77	н/и	810
1633	1652	52489 9	AGACCTTGGGCAACATT CGG	76	н/и	811
1636	1655	52490 0	GTAAGACCTTGGGCAAC ATT	73	н/и	812
1639	1658	52490 1	TATGTAAAGACCTTGGGC AAC	60	н/и	813
1642	1661	52490 2	TCTTATGTAAGACCTTGG GC	72	н/и	814
1645	1664	52490 3	TCCTCTTATGTAAGACCT TG	75	н/и	815
1648	1667	52490 4	GAGTCCTCTTATGTAAG ACC	65	н/и	816
1651	1670	52490 5	CAAGAGTCCTCTTATGT AAG	76	н/и	817
1654	1673	52490 6	GTCCAAGAGTCCTCTTAT GT	78	н/и	818
1657	1676	52490 7	AGAGTCCAAGAGTCCTC TTA	82	н/и	819
1660	1679	52490 8	CAGAGAGTCCAAGAGTC CTC	82	н/и	820
1663	1682	52490 9	TTGCAGAGAGTCCAAGA GTC	76	н/и	821
1666	1685	52491 0	ACATTGCAGAGAGTCCA AGA	76	н/и	822
1669	1688	52491 1	TTGACATTGCAGAGAGT CCA	74	н/и	823
1689	1708	52491 2	GTATGCCTCAAGGTCGG TCG	76	н/и	824
1692	1711	52491 3	GAAGTATGCCTCAAGGT CGG	73	н/и	825
1695	1714	52491 4	TTTGAAGTATGCCTCAA GGT	76	н/и	826
1698	1717	52491 5	GTCTTTGAAGTATGCCTC AA	75	н/и	827
1701	1720	52491 6	ACAGTCTTTGAAGTATG CCT	77	н/и	828
1704	1723	52491 7	CAACAGTCTTTGAAGT ATG	55	н/и	829
1707	1726	52491 8	AAACAAACAGTCTTTGA AGT	59	н/и	830
1710	1729	52491 9	TTTAAACAAACAGTCTTT GA	53	н/и	831
1713	1732	52492 0	GTCTTTAAACAAACAGT CTT	3	н/и	832
1716	1735	52492 1	CCAGTCTTTAAACAAAC AGT	75	н/и	833
1719	1738	52492 2	CTCCAGTCTTTAAACA AAC	70	н/и	834

1722	1741	52492 3	CTCCTCCCAGTCTTTAAA CA	68	н/и	835
1725	1744	52492 4	CAACTCCTCCCAGTCTTT AA	62	н/и	836
1728	1747	52492 5	CCCCAACTCCTCCCAGTC TT	63	н/и	837
1731	1750	52492 6	CTCCCCAACTCCTCCCA GT	62	н/и	838
1734	1753	52492 7	CTCCTCCCCCAACTCCTC CC	55	н/и	839
1737	1756	52492 8	AATCTCCTCCCCAACTC CT	61	н/и	840
1740	1759	52492 9	TCTAATCTCCTCCCCAA CT	61	н/и	841
1743	1762	52493 0	TAATCTAATCTCCTCCCC CA	70	н/и	842
1746	1765	52493 1	CTTTAATCTAATCTCCTC CC	74	н/и	843
1749	1768	52493 2	GACCTTTAATCTAATCTC CT	74	н/и	844
1752	1771	52493 3	AAAGACCTTTAATCTAA TCT	60	н/и	845
1755	1774	52493 4	TACAAAGACCTTTAATC TAA	55	н/и	846
1758	1777	52493 5	TAGTACAAAGACCTTTA ATC	54	н/и	847
1761	1780	52493 6	TCCTAGTACAAAGACCT TTA	69	н/и	848
1764	1783	52493 7	GCCTCCTAGTACAAAGA CCT	72	н/и	849
1767	1786	52493 8	ACAGCCTCCTAGTACAA AGA	60	н/и	850
1770	1789	52493 9	CCTACAGCCTCCTAGTA CAA	66	н/и	851
1773	1792	52494 0	ATGCCTACAGCCTCCTA GTA	70	н/и	852
1776	1795	52494 1	TTTATGCCTACAGCCTCC TA	63	н/и	853
1777	1796	52494 2	ATTTATGCCTACAGCCTC CT	70	н/и	854
1778	1797	50993 2	AATTTATGCCTACAGCCT CC	68	н/и	46
1779	1798	50993 3	CAATTTATGCCTACAGC CTC	68	н/и	48
1780	1799	50993 4	CCAATTTATGCCTACAG CCT	65	н/и	50
1781	1800	50993 5	ACCAATTTATGCCTACA GCC	64	н/и	52
1782	1801	52494 3	GACCAATTTATGCCTAC AGC	57	н/и	855
1783	1802	52494	AGACCAATTTATGCCTA	60	н/и	856

		4	CAG			
1785	1804	52494 5	GCAGACCAATTTATGCC TAC	54	н/и	857
1788	1807	52494 6	TGCGCAGACCAATTTAT GCC	68	н/и	858
1791	1810	52494 7	TGGTGCGCAGACCAATT TAT	64	н/и	859
1794	1813	52494 8	TGCTGGTGCGCAGACCA ATT	75	н/и	860
1797	1816	52494 9	TGGTGCTGGTGCGCAGA CCA	68	н/и	861
1800	1819	52495 0	GCATGGTGCTGGTGCGC AGA	69	н/и	862
1803	1822	52495 1	GTTGCATGGTGCTGGTG CGC	59	н/и	863
1807	1826	52495 2	AAAAGTTGCATGGTGCT GGT	61	н/и	864
1810	1829	52495 3	TGAAAAAGTTGCATGGT GCT	60	н/и	865
1813	1832	52495 4	AGGTGAAAAAGTTGCAT GGT	61	н/и	866
1816	1835	52495 5	CAGAGGTGAAAAAGTTG CAT	63	н/и	867
1819	1838	52495 6	AGGCAGAGGTGAAAAA GTTG	57	н/и	868
1822	1841	52495 7	ATTAGGCAGAGGTGAAA AAG	50	н/и	869
1823	1842	52495 8	GATTAGGCAGAGGTGAA AAA	57	н/и	870
1825	1844	52495 9	ATGATTAGGCAGAGGTG AAA	54	н/и	871
1828	1847	52496 0	GAGATGATTAGGCAGAG GTG	59	н/и	872
1831	1850	52496 1	CAAGAGATGATTAGGCA GAG	61	н/и	873
1834	1853	52496 2	GAACAAGAGATGATTAG GCA	56	н/и	874
1837	1856	52496 3	CATGAACAAGAGATGAT TAG	24	н/и	875
1840	1859	52496 4	GGACATGAACAAGAGAT GAT	54	н/и	876
1843	1862	52496 5	GTAGGACATGAACAAGA GAT	52	н/и	877
1846	1865	52496 6	ACAGTAGGACATGAACA AGA	47	н/и	878
1849	1868	52496 7	TGAACAGTAGGACATGA ACA	33	н/и	879
1852	1871	52496 8	GCTTGAACAGTAGGACA TGA	44	н/и	880
1855	1874	52496 9	GAGGCTTGAACAGTAGG ACA	43	н/и	881

1858	1877	52497 0	TTGGAGGCTTGAACAGT AGG	28	н/и	882
1862	1881	52497 1	CAGCTTGGAGGCTTGAA CAG	30	н/и	883
1871	1890	52497 2	CCCAAGGCACAGCTTGG AGG	38	н/и	884
1874	1893	52497 3	CCACCCAAGGCACAGCT TGG	47	н/и	885
1877	1896	52497 4	AAGCCACCCAAGGCACA GCT	49	н/и	886
1880	1899	52497 5	CCAAAGCCACCCAAGGC ACA	32	н/и	887
1883	1902	52497 6	GCCCCAAAGCCACCCAA GGC	56	н/и	888
1886	1905	52497 7	CATGCCCCAAAGCCACC CAA	63	н/и	889
1889	1908	52497 8	GTCCATGCCCCAAAGCC ACC	64	н/и	890
1892	1911	52497 9	GATGTCCATGCCCCAAA GCC	65	н/и	891
1895	1914	52498 0	GTCGATGTCCATGCCCC AAA	80	н/и	892
1898	1917	52498 1	AGGGTCGATGTCCATGC CCC	79	н/и	893
1901	1920	52498 2	ATAAGGGTCGATGTCCA TGC	79	н/и	894
1904	1923	52498 3	TTTATAAGGGTCGATGT CCA	71	н/и	895
1907	1926	52498 4	TTCTTTATAAGGGTCGAT GT	77	н/и	896
1910	1929	52498 5	AAATTCTTTATAAGGGT CGA	79	н/и	897
1913	1932	52498 6	TCCAAATTCTTTATAAGG GT	80	н/и	898
1916	1935	52498 7	AGCTCCAAATTCTTTATA AG	80	н/и	899
1919	1938	52498 8	AGTAGCTCCAAATTCTTT AT	76	н/и	900
1922	1941	52498 9	CACAGTAGCTCCAAATT CTT	59	н/и	901
1925	1944	52499 0	CTCCACAGTAGCTCCAA ATT	46	н/и	902
1928	1947	52499 1	TAACTCCACAGTAGCTC CAA	63	н/и	903
1931	1950	52499 2	GAGTAACTCCACAGTAG CTC	65	н/и	904
1934	1953	52499 3	CGAGAGTAACTCCACAG TAG	69	н/и	905
1937	1956	52499 4	AAACGAGAGTAACTCCA CAG	61	н/и	906
1940	1959	52499	CAAAAACGAGAGTAACT	46	н/и	907

		5	CCA			
1943	1962	52499 6	AGGCAAAAACGAGAGTA ACT	39	н/н	908
1946	1965	52499 7	AGAAGGCAAAAACGAG AGTA	53	н/н	909
1949	1968	52499 8	GTCAGAAGGCAAAAACG AGA	56	н/н	910
1952	1971	52499 9	GAAGTCAGAAGGCAAAA ACG	49	н/н	911
1955	1974	52500 0	AAAGAAGTCAGAAGGCA AAA	29	н/н	912
1958	1977	52500 1	AGGAAAGAAGTCAGAA GGCA	41	н/н	913
1961	1980	52500 2	TGAAGGAAAAGAAGTCAG AAG	34	н/н	914
1964	1983	52500 3	TACTGAAGGAAAAGAAGT CAG	26	н/н	915
1984	2003	52500 4	GCGGTATCTAGAAGATC TCG	24	н/н	916
1987	2006	52500 5	GAGGCGGTATCTAGAAG ATC	29	н/н	917
1990	2009	52500 6	GCTGAGGCGGTATCTAG AAG	29	н/н	918
1993	2012	52500 7	AGAGCTGAGGCGGTATC TAG	13	н/н	919
1996	2015	52500 8	TACAGAGCTGAGGCGGT ATC	6	н/н	920
1999	2018	52500 9	CGATACAGAGCTGAGGC GGT	3	н/н	921
2002	2021	52501 0	TCCCGATACAGAGCTGA GGC	27	н/н	922
2005	2024	52501 1	GCTTCCCGATACAGAGC TGA	43	н/н	923
2008	2027	52501 2	AAGGCTTCCCGATACAG AGC	33	н/н	924
2011	2030	52501 3	TCTAAGGCTTCCCGATA CAG	34	н/н	925
2014	2033	52501 4	GACTCTAAGGCTTCCCG ATA	38	н/н	926
2017	2036	52501 5	GGAGACTCTAAGGCTTC CCG	16	н/н	927
2020	2039	52501 6	TCAGGAGACTCTAAGGC TTC	16	н/н	928
2023	2042	52501 7	TGCTCAGGAGACTCTAA GGC	14	н/н	929
2026	2045	52501 8	CAATGCTCAGGAGACTC TAA	34	н/н	930
2029	2048	52501 9	GAACAATGCTCAGGAGA CTC	32	н/н	931
2032	2051	52502 0	GGTGAACAATGCTCAGG AGA	9	н/н	932

2035	2054	52502 1	TGAGGTGAACAATGCTC AGG	50	н/и	933
2038	2057	52502 2	TGGTGAGGTGAACAATG CTC	54	н/и	934
2041	2060	52502 3	GTATGGTGAGGTGAACA ATG	47	н/и	935
2044	2063	52502 4	GCAGTATGGTGAGGTGA ACA	40	н/и	936
2047	2066	52502 5	AGTGCAGTATGGTGAGG TGA	35	н/и	937
2050	2069	52502 6	CTGAGTGCAGTATGGTG AGG	43	н/и	938
2053	2072	52502 7	TGCCTGAGTGCAGTATG GTG	45	н/и	939
2056	2075	52502 8	GCTTGCCTGAGTGCAGT ATG	42	н/и	940
2059	2078	52502 9	ATTGCTTGCCTGAGTGC AGT	39	н/и	941
2062	2081	52503 0	AGAATTGCTTGCCTGAG TGC	27	н/и	942
2065	2084	52503 1	CAAAGAATTGCTTGCCT GAG	42	н/и	943
2068	2087	52503 2	CAGCAAAGAATTGCTTG CCT	49	н/и	944
2071	2090	52503 3	CCCCAGCAAAGAATTGC TTG	41	н/и	945
2074	2093	52503 4	TCCCCCAGCAAAGAAT TGC	39	н/и	946
2077	2096	52503 5	AGTTCCCCCAGCAAAG AAT	39	н/и	947
2080	2099	52503 6	ATTAGTCCCCCAGCA AAG	43	н/и	948
2083	2102	52503 7	GTCATTAGTCCCCCAG CA	64	н/и	949
2086	2105	52503 8	AGAGTCATTAGTCCCC CCA	45	н/и	950
2089	2108	52503 9	GCTAGAGTCATTAGTTC CCC	58	н/и	951
2092	2111	52504 0	GTAGCTAGAGTCATTAG TTC	45	н/и	952
2095	2114	52504 1	CAGGTAGCTAGAGTCAT TAG	44	н/и	953
2098	2117	52504 2	ACCCAGGTAGCTAGAGT CAT	39	н/и	954
2101	2120	52504 3	CCCACCCAGGTAGCTAG AGT	51	н/и	955
2104	2123	52504 4	ACACCCACCCAGGTAGC TAG	27	н/и	956
2107	2126	52504 5	TTAACACCCACCCAGGT AGC	41	н/и	957
2110	2129	52504	AAATTAACCCACCCA	44	н/и	958

		6	GGT			
2113	2132	52504 7	TCCAAATTAACACCCAC CCA	29	н/и	959
2116	2135	52504 8	TCTTCCAAATTAACACCC AC	31	н/и	960
2119	2138	52504 9	GGATCTTCCAAATTAAC ACC	42	н/и	961
2122	2141	52505 0	GCTGGATCTTCCAAATT AAC	53	н/и	962
2125	2144	52505 1	GATGCTGGATCTTCCAA ATT	41	н/и	963
2128	2147	52505 2	CTAGATGCTGGATCTTCC AA	62	н/и	964
2131	2150	52505 3	TCTCTAGATGCTGGATCT TC	41	83	965
2134	2153	52505 4	AGGTCTCTAGATGCTGG ATC	26	73	966
2137	2156	52505 5	ACTAGGTCTCTAGATGC TGG	36	74	967
2140	2159	52505 6	ACTACTAGGTCTCTAGA TGC	22	63	968
2143	2162	52505 7	CTGACTACTAGGTCTCTA GA	28	80	969
2146	2165	52505 8	TAAGTACTACTAGGTCT TCT	47	83	970
2149	2168	52505 9	ACATAACTGACTACTAG GTC	31	77	971
2152	2171	52506 0	TTGACATAACTGACTAC TAG	34	75	972
2155	2174	52506 1	GTGTTGACATAACTGAC TAC	42	75	973
2158	2177	52506 2	TTAGTGTGACATAACT GAC	48	81	974
2161	2180	52506 3	ATATTAGTGTGACATA ACT	33	73	975
2164	2183	52506 4	CCCATATTAGTGTGAC ATA	41	82	976
2167	2186	52506 5	AGGCCCATATTAGTGTT GAC	39	77	977
2170	2189	52506 6	TTAGGCCCATATTAGTG TT	46	83	978
2173	2192	52506 7	AACTTTAGGCCCATATT AGT	38	69	979
2176	2195	52506 8	CTGAACTTAGGCCCAT ATT	41	85	980
2179	2198	52506 9	TGCCTGAACTTTAGGCC CAT	38	81	981
2182	2201	52507 0	AGTTGCCTGAACTTTAG GCC	17	67	982
2185	2204	52507 1	AAGAGTTGCCTGAACTT TAG	27	62	983

2188	2207	52507 2	CACAAGAGTTGCCTGAA CTT	27	64	984
2191	2210	52507 3	AACCACAAGAGTTGCCT GAA	41	80	985
2194	2213	52507 4	TGAAACCACAAGAGTTG CCT	32	75	986
2197	2216	52507 5	ATGTGAAACCACAAGAG TTG	43	67	987
2200	2219	52507 6	GAAATGTGAAACCACAA GAG	34	74	988
2203	2222	52507 7	CAAGAAATGTGAAACCA CAA	22	65	989
2206	2225	52507 8	AGACAAGAAATGTGAAA CCA	39	70	990
2209	2228	52507 9	GTGAGACAAGAAATGTG AAA	32	74	991
2212	2231	52508 0	AAAGTGAGACAAGAAAT GTG	30	63	992
2215	2234	52508 1	CCAAAAGTGAGACAAGA AAT	25	58	993
2218	2237	52508 2	CTTCCAAAAGTGAGACA AGA	36	74	994
2221	2240	52508 3	TCTCTTCCAAAAGTGAG ACA	42	84	995
2224	2243	52508 4	GTTTCTCTTCCAAAAGTG AG	33	75	996
2227	2246	52508 5	ACGGTTTCTCTTCCAAA GT	32	68	997
2230	2249	52508 6	ATAACGGTTTCTCTTCCA AA	51	80	998
2233	2252	52508 7	TCTATAACGGTTTCTCTT CC	36	77	999
2236	2255	52508 8	TACTCTATAACGGTTTCT CT	23	69	1000
2239	2258	52508 9	AAATACTCTATAACGGT TTC	45	77	1001
2242	2261	52509 0	ACCAAATACTCTATAAC GGT	57	82	1002
2245	2264	52509 1	GACACCAAATACTCTAT AAC	36	77	1003
2248	2267	52509 2	AAAGACACCAAATACTC TAT	42	80	1004
2251	2270	52509 3	CCGAAAGACACCAAATA CTC	41	89	1005
2254	2273	52509 4	ACTCCGAAAGACACCAA ATA	29	73	1006
2257	2276	52509 5	CACACTCCGAAAGACAC CAA	33	92	1007
2260	2279	52509 6	ATCCACACTCCGAAAGA CAC	18	74	1008
2263	2282	52509	CGAATCCACACTCCGAA	30	57	1009

		7	AGA			
2266	2285	52509 8	GTGCGAATCCCACTCC GAA	28	67	1010
2269	2288	14678 9	GGAGTGCGAATCCACAC TCC	37	72	1011
2272	2291	52509 9	GGAGGAGTGCGAATCCA CAC	36	64	1012
2275	2294	52510 0	GCTGGAGGAGTGCGAAT CCA	52	90	1013
2278	2297	52510 1	TAAGCTGGAGGAGTGCG AAT	49	96	1014
2281	2300	52510 2	CTATAAGCTGGAGGAGT GCG	37	96	1015
2284	2303	52510 3	GGTCTATAAGCTGGAGG AGT	30	97	1016
2287	2306	52510 4	GGTGGTCTATAAGCTGG AGG	22	77	1017
2290	2309	52510 5	TTTGGTGGTCTATAAGCT GG	41	76	1018
2293	2312	52510 6	GCATTTGGTGGTCTATA AGC	39	76	1019
2313	2332	52510 7	GAAGTGTTGATAGGATA GGG	27	97	1020
2316	2335	52510 8	CCGGAAGTGTGATAGG ATA	42	97	1021
2319	2338	52510 9	TTCCGGAAGTGTGAT AGG	48	99	1022
2322	2341	52511 0	TAGTTTCCGGAAGTGTT GAT	18	98	1023
2325	2344	52511 1	CAGTAGTTTCCGGAAGT GTT	19	98	1024
2328	2347	52511 2	CAACAGTAGTTTCCGGA AGT	29	96	1025
2331	2350	52511 3	TAACAACAGTAGTTTCC GGA	39	95	1026
2334	2353	52511 4	GTCTAACAACAGTAGTT TCC	40	99	1027
2369	2388	52511 5	CGAGGGAGTTCTTCTCT AG	42	98	1028
2372	2391	52511 6	AGGCGAGGGAGTTCTTC TTC	31	97	1029
2375	2394	52511 7	GCGAGGCGAGGGAGTTC TTC	22	98	1030
2379	2398	52511 8	GTCTGCGAGGCGAGGGA GTT	20	99	1031
2398	2417	52511 9	CGCGGCGATTGAGACCT TCG	26	97	1032
2401	2420	52512 0	CGACGCGGCGATTGAGA CCT	23	97	1033
2404	2423	52512 1	CTGCGACGCGGCGATTG AGA	47	92	1034

2407	2426	52512 2	CTTCTGCGACGCGGCGA TTG	27	74	1035
2410	2429	52512 3	GATCTTCTGCGACGCGG CGA	36	87	1036
2413	2432	14679 0	TGAGATCTTCTGCGACG CGG	25	85	1037
2416	2435	52512 4	GATTGAGATCTTCTGCG ACG	17	84	1038
2419	2438	52512 5	CGAGATTGAGATCTTCT GCG	24	82	1039
2422	2441	52512 6	TCCCCGAGATTGAGATCT TCT	29	74	1040
2425	2444	52512 7	GGTTCGCCGAGATTGAGA TCT	14	79	1041
2428	2447	52512 8	TGAGGTTCCCGAGATTG AGA	41	76	1042
2431	2450	52512 9	CATTGAGGTTCCCGAGA TTG	39	72	1043
2434	2453	52513 0	TAACATTGAGGTTCCCG AGA	37	71	1044
2437	2456	52513 1	TACTAACATTGAGGTTC CCG	42	76	1045
2440	2459	52513 2	GAATACTAACATTGAGG TTC	21	75	1046
2443	2462	52513 3	AAGGAATACTAACATTG AGG	36	75	1047
2446	2465	52513 4	TCCAAGGAATACTAACA TTG	29	77	1048
2449	2468	52513 5	GAGTCCAAGGAATACTA ACA	32	76	1049
2452	2471	52513 6	TATGAGTCCAAGGAATA CTA	23	62	1050
2455	2474	52513 7	CCTTATGAGTCCAAGGA ATA	27	57	1051
2458	2477	52513 8	CCACCTTATGAGTCCAA GGA	52	82	1052
2461	2480	52513 9	TCCCCACCTTATGAGTCC AA	46	80	1053
2464	2483	52514 0	AGTTCCCCACCTTATGA GTC	14	59	1054
2467	2486	52514 1	TAAAGTTCCCCACCTTAT GA	20	45	1055
2470	2489	52514 2	CAGTAAAGTTCCCCACC TIA	14	72	1056
2473	2492	52514 3	GACCAGTAAAGTTCCCC ACC	30	77	1057
2476	2495	52514 4	AAAGACCAGTAAAGTTC CCC	19	72	1058
2479	2498	52514 5	AATAAAGACCAGTAAAG TTC	18	55	1059
2482	2501	52514	AAGAATAAAGACCAGTA	16	51	1060

		6	AAG			
2485	2504	52514 7	TAGAAGAATAAAGACCA GTA	22	68	1061
2488	2507	52514 8	CAGTAGAAGAATAAAGA CCA	13	59	1062
2491	2510	52514 9	GTACAGTAGAAGAATAA AGA	0	45	1063
2494	2513	52515 0	CAGGTACAGTAGAAGAA TAA	31	62	1064
2497	2516	52515 1	AGACAGGTACAGTAGAA GAA	8	62	1065
2500	2519	52515 2	TAAAGACAGGTACAGTA GAA	29	61	1066
2503	2522	52515 3	GATTAAAGACAGGTACA GTA	28	67	1067
2506	2525	52515 4	GAGGATTAAAGACAGGT ACA	38	76	1068
2509	2528	52515 5	AATGAGGATTAAAGACA GGT	30	72	1069
2512	2531	52515 6	TCCAATGAGGATTAAAG ACA	24	67	1070
2515	2534	52515 7	TTTTCCAATGAGGATTA AAG	0	44	1071
2518	2537	52515 8	GTGTTTTCCAATGAGGA TTA	20	74	1072
2521	2540	52515 9	ATGGTGTTTTCCAATGA GGA	30	71	1073
2524	2543	52516 0	AAGATGGTGTTTTCCAA TGA	22	68	1074
2527	2546	52516 1	GAAAAGATGGTGTTC CAA	19	61	1075
2530	2549	52516 2	TAGGAAAAGATGGTGTT TTC	14	52	1076
2533	2552	52516 3	TATTAGGAAAAGATGGT GTT	1	47	1077
2536	2555	52516 4	GTATATTAGGAAAAGAT GGT	0	60	1078
2539	2558	52516 5	AATGTATATTAGGAAAA GAT	0	30	1079
2542	2561	52516 6	GTAAATGTATATTAGGA AAA	1	18	1080
2545	2564	52516 7	GGTGTAATGTATATTA GGA	23	72	1081
2548	2567	52516 8	CTTGGTGTAATGTATAT TA	32	75	1082
2551	2570	52516 9	TGTCCTGGTGTAATGTA TA	12	65	1083
2554	2573	52517 0	TAATGTCTTGGTGTAAT GT	3	51	1084
2557	2576	52517 1	TGATAATGTCTTGGTGTA AA	24	62	1085

2560	2579	52517 2	TTTGATAATGTCTTGGT GT	18	66	1086
2563	2582	52517 3	ATTTTTTGATAATGTCTT GG	11	63	1087
2566	2585	52517 4	CACATTTTTTGATAATGT CT	20	68	1088
2569	2588	52517 5	GTTCACATTTTTTGATAA TG	38	68	1089
2572	2591	52517 6	ACTGTTCACATTTTTGA TA	12	61	1090
2575	2594	52517 7	CAAACGTTCACATTTTT TG	25	56	1091
2578	2597	52517 8	CTACAAACTGTTACATT TT	21	47	1092
2581	2600	52517 9	GGCCTACAAACTGTTCA CAT	28	83	1093
2584	2603	52518 0	GTGGGCCTACAACTGT TCA	7	72	1094
2587	2606	52518 1	TAAGTGGGCCTACAAAC TGT	26	75	1095
2590	2609	52518 2	CTGTAAGTGGGCCTACA AAC	35	78	1096
2593	2612	52518 3	TAACTGTAAGTGGGCCT ACA	29	69	1097
2596	2615	52518 4	CATTAAGTGAAGTGGG CCT	22	73	1098
2599	2618	52518 5	TCTCATTAAGTGAAGTG GG	31	81	1099
2602	2621	52518 6	TTTCTCATTAAGTGA GT	15	58	1100
2605	2624	52518 7	TTCTTTCTCATTAAGT TA	14	71	1101
2608	2627	52518 8	ATCTTCTTTCTCATTA CT	19	71	1102
2611	2630	52518 9	GCAATCTTCTTTTCTCAT TA	36	79	1103
2614	2633	52519 0	ATTGCAATCTTCTTTCT CA	38	82	1104
2617	2636	52519 1	TCAATTGCAATCTTCTT TC	23	61	1105
2620	2639	52519 2	TAATCAATTGCAATCTT TT	10	67	1106
2623	2642	52519 3	GCATAATCAATTGCAAT CTT	27	71	1107
2626	2645	52519 4	CAGGCATAATCAATTGC AAT	23	71	1108
2629	2648	52519 5	TAGCAGGCATAATCAAT TGC	30	77	1109
2632	2651	52519 6	ACCTAGCAGGCATAATC AAT	7	70	1110
2635	2654	52519	AAAACCTAGCAGGCATA	47	70	1111

		7	ATC			
2638	2657	52519 8	GATAAAACCTAGCAGGC ATA	41	81	1112
2641	2660	52519 9	TTGGATAAAACCTAGCA GGC	30	78	1113
2644	2663	52520 0	CCTTTGGATAAAACCTA GCA	31	76	1114
2647	2666	52520 1	TAACCTTTGGATAAAAC CTA	25	63	1115
2650	2669	52520 2	TGGTAACCTTTGGATAA AAC	24	76	1116
2653	2672	52520 3	ATTTGGTAACCTTTGGAT AA	20	64	1117
2656	2675	52520 4	AATATTTGGTAACCTTTG GA	16	77	1118
2659	2678	52520 5	GTAAATAITTTGGTAACC TTT	39	80	1119
2662	2681	52520 6	ATGGTAAATATTTGGTA ACC	40	75	1120
2665	2684	52520 7	CCAATGGTAAATATTTG GTA	38	75	1121
2668	2687	52520 8	TATCCAATGGTAAATAT TTG	0	0	1122
2671	2690	52520 9	CCTTATCCAATGGTAAA TAT	28	57	1123
2674	2693	52521 0	TACCCCTTATCCAATGGTA AA	18	71	1124
2677	2696	52521 1	TAATACCCCTTATCCAATG GT	35	76	1125
2680	2699	52521 2	GTTTAATACCCCTTATCCA AT	41	77	1126
2683	2702	52521 3	AAGGTTTAATACCCCTTAT CC	11	79	1127
2686	2705	52521 4	AATAAGGTTTAATACCC TTA	35	75	1128
2689	2708	52521 5	GATAATAAGGTTTAATA CCC	22	54	1129
2692	2711	52521 6	CTGGATAATAAGGTTTA ATA	19	35	1130
2695	2714	52521 7	GTTCTGGATAATAAGGT TTA	24	58	1131
2698	2717	52521 8	GATGTTCTGGATAATAA GGT	20	73	1132
2701	2720	52521 9	CTAGATGTTCTGGATAA TAA	26	66	1133
2704	2723	52522 0	TAAC TAGATGTTCTGGA TAA	21	66	1134
2707	2726	52522 1	GATTA ACTAGATGTTCT GGA	30	78	1135
2710	2729	52522 2	AATGATTA ACTAGATGT TCT	30	61	1136

2713	2732	52522 3	AGTAATGATTAAGTAGA TGT	9	57	1137
2716	2735	52522 4	GGAAGTAATGATTAAGT AGA	18	72	1138
2719	2738	52522 5	TTTGGAAGTAATGATTA ACT	7	67	1139
2722	2741	52522 6	TAGTTTGGAAGTAATGA TTA	2	30	1140
2725	2744	52522 7	GTCTAGTTTGGAAGTAA TGA	27	78	1141
2728	2747	52522 8	AGTGTCTAGTTTGGAAG TAA	27	75	1142
2731	2750	52522 9	AATAGTGTCTAGTTTGG AAG	34	73	1143
2734	2753	52523 0	GTAAATAGTGTCTAGTT GG	28	68	1144
2737	2756	52523 1	TGTGTAAATAGTGTCTA GTT	27	79	1145
2740	2759	52523 2	GAGTGTGTAAATAGTGT CTA	27	71	1146
2743	2762	52523 3	ATAGAGTGTGTAAATAG TGT	17	75	1147
2746	2765	52523 4	TCCATAGAGTGTGTAAA TAG	18	75	1148
2749	2768	52523 5	CCTTCCATAGAGTGTGT AAA	23	80	1149
2752	2771	52523 6	CCGCCTTCCATAGAGTG TGT	26	82	1150
2755	2774	52523 7	TACCCGCCTTCCATAGA GTG	19	80	1151
2758	2777	52523 8	ATATACCCGCCTTCCATA GA	0	67	1152
2761	2780	52523 9	ATAATATACCCGCCTTCC AT	19	70	1153
2764	2783	52524 0	TATATAATATACCCGCCT TC	9	73	1154
2767	2786	52524 1	TCTTATATAATATACCCG CC	20	80	1155
2770	2789	52524 2	CTCTCTTATATAATATAC CC	29	76	1156
2773	2792	52524 3	TTTCTCTCTTATATAATA TA	16	58	1157
2776	2795	52524 4	TTGTTCTCTCTTATATA AT	26	57	1158
2779	2798	52524 5	GTGTTGTTTCTCTCTTAT AT	35	85	1159
2782	2801	52524 6	TATGTGTTGTTTCTCTCT TA	34	82	1160
2785	2804	52524 7	CGCTATGTGTTGTTTCTC TC	34	86	1161
2802	2821	52524	TGACCCACAAAATGAGG	17	71	1162

		8	CGC			
2805	2824	52524 9	TGGTGACCCACAAAATG AGG	31	67	1163
2808	2827	52525 0	ATATGGTGACCCACAAA ATG	38	69	1164
2811	2830	52525 1	AGAATATGGTGACCCAC AAA	37	77	1165
2814	2833	52525 2	CCAAGAATATGGTGACC CAC	35	79	1166
2817	2836	14683 1	TTCCCAAGAATATGGTG ACC	27	75	1167
2820	2839	52525 3	TTGTTCCCAAGAATATG GTG	33	69	1168
2823	2842	52525 4	ATCTTGTTCCTCAAGAAT ATG	27	65	1169
2826	2845	52525 5	TAGATCTTGTTCCTCAAG AAT	31	70	1170
2829	2848	52525 6	CTGTAGATCTTGTTCCTCA AG	42	81	1171
2832	2851	52525 7	ATGCTGTAGATCTTGTTCC CC	34	80	1172
2835	2854	52525 8	CCCATGCTGTAGATCTTG TT	38	80	1173
2838	2857	52525 9	TGCCCCATGCTGTAGAT CTT	36	80	1174
2841	2860	52526 0	TTCTGCCCCATGCTGTAG AT	32	74	1175
2844	2863	52526 1	AGATTCTGCCCCATGCT GTA	27	75	1176
2847	2866	52526 2	GAAAGATTCTGCCCCAT GCT	34	70	1177
2850	2869	52526 3	GTGGAAAGATTCTGCCC CAT	22	76	1178
2853	2872	52526 4	CTGGTGGAAAGATTCTG CCC	36	72	1179
2856	2875	52526 5	TTGCTGGTGGAAAGATT CTG	32	71	1180
2859	2878	52526 6	GGATTGCTGGTGGAAAG ATT	20	74	1181
2862	2881	52526 7	AGAGGATTGCTGGTGGA AAG	25	73	1182
2865	2884	52526 8	CCCAGAGGATTGCTGGT GGA	40	82	1183
2868	2887	52526 9	AATCCCAGAGGATTGCT GGT	32	79	1184
2871	2890	52527 0	AAGAATCCCAGAGGATT GCT	23	69	1185
2874	2893	52527 1	GGAAAGAATCCCAGAGG ATT	10	66	1186
2877	2896	52527 2	TCGGGAAAGAATCCCAG AGG	29	73	1187

2880	2899	52527 3	TGGTCGGGAAAGAATCC CAG	31	77	I188
2883	2902	52527 4	TGGTGGTCGGGAAAGAA TCC	38	71	I189
2886	2905	52527 5	AACTGGTGGTCGGGAAA GAA	33	78	I190
2889	2908	52527 6	TCCAACCTGGTGGTCGGG AAA	29	76	I191
2892	2911	52527 7	GGATCCAACCTGGTGGTC GGG	19	81	I192
2895	2914	52527 8	GCTGGATCCAACCTGGTG GTC	24	74	I193
2898	2917	52527 9	AAGGCTGGATCCAACCTG GTG	33	83	I194
2901	2920	52528 0	CTGAAGGCTGGATCCAA CTG	18	81	I195
2904	2923	52528 6	GCTCTGAAGGCTGGATC CAA	40	79	I196
2907	2926	52528 7	TTTGCTCTGAAGGCTGG ATC	34	69	I197
2910	2929	52528 8	GTGTTGCTCTGAAGGCT GG	38	72	I198
2913	2932	52528 9	GCTGTGTTGCTCTGAAG GC	40	82	I199
2916	2935	52529 0	TTTGCTGTGTTGCTCTG AA	44	78	I200
2919	2938	52529 1	GGATTGCTGTGTTGCT CT	38	76	I201
2922	2941	52529 2	TCTGGATTGCTGTGTTT GC	28	79	I202
2925	2944	52529 3	CAATCTGGATTGCTGTG TT	26	61	I203
2928	2947	52529 4	TCCAATCTGGATTGCT GT	32	68	I204
2931	2950	52529 5	AAGTCCCAATCTGGATT TGC	33	59	I205
2934	2953	14683 2	TTGAAGTCCCAATCTGG ATT	17	35	I206
2937	2956	52529 6	GGATTGAAGTCCCAATC TGG	35	62	I207
2940	2959	52529 7	TTGGGATTGAAGTCCCA ATC	10	36	I208
2943	2962	52529 8	TTGTTGGGATTGAAGTC CCA	24	49	I209
2946	2965	52529 9	TCCTTGTTGGGATTGAA GTC	16	52	I210
2949	2968	52530 0	GTGTCCTTGTTGGGATTG AA	18	71	I211
2952	2971	52530 1	CAGGTGTCCTTGTTGGG ATT	25	73	I212
2955	2974	52530	GGCCAGGTGTCCTTGTT	31	70	I213

		2	GGG			
2958	2977	52530 3	TCTGGCCAGGTGTCCTTG TT	29	75	1214
2978	2997	52530 4	CAGCTCCTACCTTGTGG CG	29	71	1215
2981	3000	52530 5	CTCCAGCTCCTACCTTGT TG	19	63	1216
2984	3003	52530 6	ATGCTCCAGCTCCTACCT TG	35	75	1217
2987	3006	52530 7	CGAATGCTCCAGCTCCT ACC	13	77	1218
2990	3009	52530 8	GCCCGAATGCTCCAGCT CCT	28	72	1219
2993	3012	52530 9	CCAGCCCGAATGCTCCA GCT	32	77	1220
2996	3015	52531 0	AACCCAGCCC GAATGCT CCA	34	72	1221
2999	3018	52531 1	TGAAACCCAGCCC GAAT GCT	28	69	1222
3002	3021	52531 2	GGGTGAAACCCAGCCCG AAT	18	68	1223
3020	3039	52531 3	AAAGGCCTCCGTGCGGT GGG	36	77	1224
3023	3042	52531 4	CCAAAAGGCCTCCGTGC GGT	34	83	1225
3026	3045	52531 5	ACCCAAAAGGCCTCCG TGC	28	70	1226
3029	3048	52531 6	TCCACCCAAAAGGCCT CCG	26	65	1227
3032	3051	52531 7	GGCTCCACCCAAAAGG CCT	19	36	1228
3035	3054	52531 8	GAGGGCTCCACCCAAA AGG	14	36	1229
3038	3057	52531 9	CCTGAGGGCTCCACCCC AAA	32	71	1230
3041	3060	52532 0	GAGCCTGAGGGCTCCAC CCC	37	61	1231
3044	3063	52532 1	CCTGAGCCTGAGGGCTC CAC	42	70	1232
3047	3066	52532 2	TGCCCTGAGCCTGAGGG CTC	24	56	1233
3050	3069	52532 3	GTATGCCCTGAGCCTGA GGG	14	75	1234
3053	3072	52532 4	GTAGTATGCCCTGAGCC TGA	29	83	1235
3056	3075	52532 5	TTTGTAGTATGCCCTGAG CC	32	61	1236
3059	3078	52532 6	AAGTTGTAGTATGCCCT GA	35	70	1237
3062	3081	52532 7	GCAAAGTTTGTAGTATG CCC	37	61	1238

3065	3084	52532 8	CTGGCAAAGTTTGTAGT ATG	26	63	1239
3068	3087	52532 9	TTGCTGGCAAAGTTTGT AGT	37	74	1240
3071	3090	52533 0	GATTTGCTGGCAAAGTT TGT	20	56	1241
3074	3093	52533 1	GCGGATTGCTGGCAAA GTT	28	80	1242
3077	3096	52533 2	GAGGCGGATTTGCTGGC AAA	38	74	1243
3080	3099	52533 3	CAGGAGGCGGATTGCT GGC	41	66	1244
3083	3102	52533 4	AGGCAGGAGGCGGATT GCT	27	55	1245
3086	3105	52533 5	TGGAGGCAGGAGGCGGA TTT	13	17	1246
3089	3108	52533 6	TGGTGGAGGCAGGAGGC GGA	7	21	1247
3092	3111	52533 7	GATTGGTGGAGGCAGGA GGC	21	44	1248
3095	3114	52533 8	GGCGATTGTTGGAGGCA GGA	31	65	1249
3098	3117	52533 9	TCTGGCGATTGGTGGAG GCA	15	76	1250
3101	3120	52534 0	CTGTCTGGCGATTGGTG GAG	35	73	1251
3104	3123	52534 1	TTCCTGTCTGGCGATTGG TG	32	72	1252
3107	3126	52534 2	GCCTTCTGTCTGGCGAT TG	28	64	1253
3110	3129	52534 3	GCTGCCTTCCTGTCTGGC GA	25	69	1254
3113	3132	52534 4	TAGGCTGCCTTCCTGTCT GG	32	79	1255
3116	3135	52534 5	GGGTAGGCTGCCTTCCT GTC	35	80	1256
3134	3153	52534 6	TCAAAGGTGGAGACAGC GGG	4	57	1257
3137	3156	52534 7	TTCTCAAAGGTGGAGAC AGC	32	72	1258
3140	3159	52534 8	TGTTTCTCAAAGGTGGA GAC	32	66	1259
3143	3162	52534 9	GAGTGTTTCTCAAAGGT GGA	34	63	1260
3146	3165	52535 0	GATGAGTGTTTCTCAAA GGT	35	68	1261
3149	3168	52535 1	GAGGATGAGTGTTTCTC AAA	36	84	1262
3152	3171	52535 2	CCTGAGGATGAGTGTTT CTC	44	77	1263
3155	3174	52535	TGGCCTGAGGATGAGTG	32	72	1264
		3	TTT			
3158	3177	52535 4	GCATGGCCTGAGGATGA GTG	27	73	1265
3162	3181	52535 5	CACTGCATGGCCTGAGG ATG	40	69	1266

Таблица 25

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 % ингибирования	RTS3372 % ингибирования	SEQ ID NO
85	104	525356	TTCCACTGCATGGCCTGAGG	53	78	1267
88	107	525357	GAATTCCACTGCATGGCCTG	44	68	1268
91	110	525358	GTGGAATTCCACTGCA TGGC	42	80	1269
94	113	525359	GTTGTGGAATTCCACTG CAT	45	77	1270
97	116	525360	AAGGTTGTGGAATTCC ACTG	65	67	1271
100	119	525361	TGAAAGGTTGTGGAAT TCCA	56	61	1272

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 28000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи реагента LipofectAMINE 2000® антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 5,56, 16,67, 50,0 и 150,0 нМ, как показано в табл. 26. Примерно через 16 ч 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 табл. 26. Как показано в табл. 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 табл. 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, 15,625, 31,25, 62,5, 125,0 и 250,0 нМ, как показано в табл. 28. Примерно через 16 ч 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 табл. 28. Как показано в табл. 28, в некоторых клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, уровни мРНК HBV снизились зависимым от дозы образом.

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 испытывали 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 ч 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 измерили также с использованием набора затравочных зондов RTS3371 (прямая последовательность CCAAC-CTTCGGACGGAAA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 311; обратная последовательность TGAGGCCCACTCCCATAGG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 312; последовательность зонда CCCATCATCCTGGCTTTCGGAAAAT, 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 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 длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены 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 обеих 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 центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены 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 обеих 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 содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гэп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие три и семь нуклеозидов соответственно. 4-9-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэп содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гэп содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по четыре нуклеозидов. 4-10-6 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих 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 гэп 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 гэп 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 гэп 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 гэп 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 гэп 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 гэп 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 гэп 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 гэп 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 гэп 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 № U95551.1). 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
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
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
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
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

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
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
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
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
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

Вирусны й целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA 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	GAACTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	40	86
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	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
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
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
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
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
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGACACGG	552418	2-9-5	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGACACG	552419	2-9-5	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552420	2-9-5	71	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGACAC	552421	2-9-5	69	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	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
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
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	57	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	54	230
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

Вирусны й целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	146786	5-10-5	35	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	52	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	47	1318
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	GAAGTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	44	137
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
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
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
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

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
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	48	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	44	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	81	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	69	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	84	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	80	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	75	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	76	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	65	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	71	1327
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
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
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
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
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	68	1340
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
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

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

Вирусны й целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	146786	5-10-5	43 52	224
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	GAACTGGAGCCACCAG	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	CTAGTAACTGAGCCA	552567	5-9-2	71	181
671	686	ACTAGTAACTGAGCC	552568	5-9-2	64	1322
672	687	CACTAGTAACTGAGC	552569	5-9-2	59	1323
673	688	GCACTAGTAACTGAG	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

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
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
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
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
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
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	53	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	6	1348
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
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	AATTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	38	234
1782	1797	AATTATGCCTACAGC	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

Таблица 33

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

Вирусны й целевой сайт инициац ии	Вирусный целевой терминирующ ий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	14678 6	5-10-5	51	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	50993 4	5-10-5	76	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGC AGG	55200 7	6-10-4	61	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGC AGG	55203 9	7-10-3	84	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	55200 8	6-10-4	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	55204 0	7-10-3	48	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	55200 9	6-10-4	77	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	55204 1	7-10-3	73	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	55201 0	6-10-4	63	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	55204 2	7-10-3	66	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	55201 1	6-10-4	52	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	55204 3	7-10-3	54	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	55201 2	6-10-4	73	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	55204 4	7-10-3	86	20

415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	55201 3	6-10-4	73	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	55204 5	7-10-3	65	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	55201 4	6-10-4	76	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	55204 6	7-10-3	93	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	55201 5	6-10-4	70	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	55204 7	7-10-3	77	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	55201 6	6-10-4	61	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	55204 8	7-10-3	66	28
687	706	CGAACCACTGAACAAAT GGC	55201 7	6-10-4	73	39
687	706	CGAACCACTGAACAAAT GGC	55204 9	7-10-3	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	55201 8	6-10-4	98	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	55205 0	7-10-3	98	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	55201 9	6-10-4	98	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	55205 1	7-10-3	99	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	55198 6	4-10-6	92	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	55202 0	6-10-4	97	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	55205 2	7-10-3	98	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	55198 7	4-10-6	95	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	55202 1	6-10-4	97	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	55205 3	7-10-3	98	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	55198 8	4-10-6	50	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	55200 5	5-10-5	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	55202 2	6-10-4	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	55205 4	7-10-3	99	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	55198 9	4-10-6	96	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG	55202	6-10-4	99	722

		AT	3			
1266	1285	AGGAGTTCGCAGTATGG AT	55205 5	7-10-3	98	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	55199 0	4-10-6	86	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	55202 4	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	55205 6	7-10-3	88	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	55199 1	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	55202 5	6-10-4	90	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	55205 7	7-10-3	92	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	55199 2	4-10-6	72	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	55202 6	6-10-4	88	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	55205 8	7-10-3	86	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	55199 3	4-10-6	82	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	55202 7	6-10-4	87	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	55205 9	7-10-3	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	55199 4	4-10-6	85	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	55202 8	6-10-4	83	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	55206 0	7-10-3	82	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	55199 5	4-10-6	84	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	55202 9	6-10-4	88	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	55206 1	7-10-3	85	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	55199 6	4-10-6	87	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	55203 0	6-10-4	88	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	55206 2	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	55199 7	4-10-6	83	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	55203 1	6-10-4	82	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	55199 8	4-10-6	85	807

1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	55203 2	6-10-4	87	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	55199 9	4-10-6	82	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	55203 3	6-10-4	87	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	55200 0	4-10-6	83	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	55200 6	5-10-5	88	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	55203 4	6-10-4	89	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	55200 1	4-10-6	65	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	55203 5	6-10-4	60	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	55200 2	4-10-6	63	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	55203 6	6-10-4	65	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	55200 3	4-10-6	65	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	55203 7	6-10-4	58	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	55200 4	4-10-6	58	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	55203 8	6-10-4	70	52

Таблица 34

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

Вирусны й целевой сайт инициац ии	Вирусный целевой терминирующ ий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	14678 6	5-10-5	64	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	51010 0	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	55216 8	3-9-5	79	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	55222 2	4-9-4	79	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	55216 9	3-9-5	67	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	55222 3	4-9-4	40	1289

60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	55217 0	3-9-5	69	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	55222 4	4-9-4	64	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	55217 1	3-9-5	65	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	55222 5	4-9-4	69	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	55217 2	3-9-5	33	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	55222 6	4-9-4	48	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	55217 3	3-9-5	41	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	55222 7	4-9-4	32	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	55217 4	3-9-5	31	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	55222 8	4-9-4	42	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	55217 5	3-9-5	59	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	55217 6	3-9-5	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	55217 7	3-9-5	55	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	55217 8	3-9-5	66	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	55217 9	3-9-5	70	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	55218 0	3-9-5	66	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	55218 1	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	55218 2	3-9-5	69	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	55218 3	3-9-5	69	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	55218 4	3-9-5	43	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	55218 5	3-9-5	66	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	55218 6	3-9-5	54	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	55218 7	3-9-5	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	55218 8	3-9-5	78	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	55218 9	3-9-5	57	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	55219	3-9-5	39	42

			0			
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	55219 1	3-9-5	60	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	55219 2	3-9-5	85	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	55219 3	3-9-5	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	55219 4	3-9-5	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	55219 5	3-9-5	73	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	55219 6	3-9-5	60	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	55219 7	3-9-5	60	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	55219 8	3-9-5	61	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	55219 9	3-9-5	89	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	55220 0	3-9-5	85	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	55220 1	3-9-5	81	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	55220 2	3-9-5	76	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	55220 3	3-9-5	74	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	55220 4	3-9-5	71	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	55215 1	2-9-6	77	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	55220 5	3-9-5	78	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	55215 2	2-9-6	72	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	55220 6	3-9-5	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	55215 3	2-9-6	67	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	55220 7	3-9-5	81	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	55215 4	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	55220 8	3-9-5	70	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	55215 5	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	55220 9	3-9-5	63	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	55215 6	2-9-6	20	1313

1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	55221 0	3-9-5	75	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	55215 7	2-9-6	39	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	55221 1	3-9-5	75	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	55215 8	2-9-6	70	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	55221 2	3-9-5	67	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	55215 9	2-9-6	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	55221 3	3-9-5	70	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	55216 0	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	55221 4	3-9-5	79	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	55216 1	2-9-6	56	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	55221 5	3-9-5	61	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	55216 2	2-9-6	64	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	55221 6	3-9-5	62	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	55216 3	2-9-6	71	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	55221 7	3-9-5	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	55216 4	2-9-6	52	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	55221 8	3-9-5	56	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	55216 5	2-9-6	53	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	55221 9	3-9-5	33	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	55216 6	2-9-6	41	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	55222 0	3-9-5	53	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	55216 7	2-9-6	54	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	55222 1	3-9-5	31	56

Таблица 35

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

Вирусны й целевой сайт инициаци и	Вирусный целевой терминирующ ий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACAC GG	146786	5-10-5	60 85	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	509934	5-10-5	76	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	73	17
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCA GG	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
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	70	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	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	GAGAAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	35	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	39	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	552073	8-10-2	80	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	55	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	552074	8-10-2	73	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	75	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	64	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	552076	8-10-2	70	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	73	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	552077	8-10-2	83	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	552078	8-10-2	80	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	72	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	552079	8-10-2	86	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	76	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	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
687	706	CGAACCCTGAACAAATG GC	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	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	65	42
690	706	CGAACCCTGAACAAAT	552137	2-9-6	55	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	552082	8-10-2	98	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	82	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	552083	8-10-2	99	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	86	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	552084	8-10-2	99	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	74	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	552085	8-10-2	100	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	67	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	552086	8-10-2	100	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	45	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	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
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACAC GG	552088	8-10-2	95	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	88	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	552089	8-10-2	93	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	79	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	552090	8-10-2	87	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	81	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	552091	8-10-2	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	552092	8-10-2	90	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	552093	8-10-2	91	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	552094	8-10-2	88	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	552063	7-10-3	81	806

1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	552095	8-10-2	89	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	552064	7-10-3	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	552096	8-10-2	92	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	552097	8-10-2	93	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	552066	7-10-3	33	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	552098	8-10-2	88	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	552067	7-10-3	50	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	552099	8-10-2	70	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	552068	7-10-3	73	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	552100	8-10-2	70	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	552069	7-10-3	73	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	552101	8-10-2	76	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	552070	7-10-3	71	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	552102	8-10-2	64	52

Таблица 36

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

Вирусны й целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	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	GAACTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	55	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	39	10

255	271	GAGAAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	27	11
256	272	AGAGAAAGTCCACCACGA	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	ACGGGCAACATACCTTG	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
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
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
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

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
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
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
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
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

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

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	509934	5-10-5	30	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCA GG	551909	2-10-8	62	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCA GG	551941	3-10-7	74	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCA GG	551973	4-10-6	64	83

253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	551910	2-10-8	52	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	551942	3-10-7	54	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	551974	4-10-6	51	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	551911	2-10-8	58	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	551943	3-10-7	64	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	551975	4-10-6	57	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	551912	2-10-8	59	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	551944	3-10-7	66	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	551976	4-10-6	57	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	551913	2-10-8	58	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	551945	3-10-7	56	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	551977	4-10-6	56	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	551946	3-10-7	48	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	551978	4-10-6	53	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	551915	2-10-8	44	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	551947	3-10-7	53	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	551979	4-10-6	64	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	551916	2-10-8	57	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	551948	3-10-7	68	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	551980	4-10-6	56	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	551917	2-10-8	58	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	551949	3-10-7	64	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	551981	4-10-6	63	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	551918	2-10-8	59	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG	551950	3-10-7	71	28

		CAG				
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	551982	4-10-6	63	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATG GC	551919	2-10-8	76	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATG GC	551951	3-10-7	71	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATG GC	551983	4-10-6	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	551920	2-10-8	68	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	551952	3-10-7	76	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	551984	4-10-6	81	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	551921	2-10-8	83	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	551953	3-10-7	82	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	551985	4-10-6	76	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	551922	2-10-8	73	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	551954	3-10-7	68	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	551923	2-10-8	59	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	551955	3-10-7	71	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	551924	2-10-8	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	551956	3-10-7	80	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	551925	2-10-8	82	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	551957	3-10-7	88	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACAC GG	551926	2-10-8	71	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACAC GG	551958	3-10-7	74	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	551927	2-10-8	68	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	551959	3-10-7	69	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	551928	2-10-8	69	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	551960	3-10-7	62	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	551929	2-10-8	54	225

1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	551961	3-10-7	20	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	551930	2-10-8	53	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	551962	3-10-7	60	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	551931	2-10-8	47	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	551963	3-10-7	63	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	551932	2-10-8	68	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	551964	3-10-7	56	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	551933	2-10-8	72	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	551965	3-10-7	67	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	551934	2-10-8	64	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	551966	3-10-7	73	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	551935	2-10-8	68	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	551967	3-10-7	60	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	551968	3-10-7	63	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	551937	2-10-8	47	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	551969	3-10-7	36	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	551938	2-10-8	41	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	551970	3-10-7	43	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	551939	2-10-8	53	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	551971	3-10-7	55	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	551940	2-10-8	50	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	551972	3-10-7	58	52

Таблица 38

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

Вирусны й целевой сайт инициаци и	Вирусный целевой терминирующ ий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1780	1799	ССААТТТАТGCCTACAGC CT	509934	5-10-5	21	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCA GG	551909	2-10-8	52	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCA GG	551941	3-10-7	62	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCA GG	551973	4-10-6	58	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	551910	2-10-8	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	551942	3-10-7	36	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	551974	4-10-6	45	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	551911	2-10-8	61	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	551943	3-10-7	56	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	551975	4-10-6	60	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	551912	2-10-8	53	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	551944	3-10-7	48	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	551976	4-10-6	48	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	551913	2-10-8	53	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	551945	3-10-7	54	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	551977	4-10-6	48	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	551946	3-10-7	56	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	551978	4-10-6	36	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	551915	2-10-8	47	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	551947	3-10-7	45	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	551979	4-10-6	54	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	551916	2-10-8	44	24

416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	551948	3-10-7	59	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	551980	4-10-6	49	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	551917	2-10-8	48	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	551949	3-10-7	60	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	551981	4-10-6	57	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	551918	2-10-8	53	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	551950	3-10-7	57	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	551982	4-10-6	57	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATG GC	551919	2-10-8	65	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATG GC	551951	3-10-7	57	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATG GC	551983	4-10-6	53	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	551920	2-10-8	57	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	551952	3-10-7	67	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	551984	4-10-6	62	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	551921	2-10-8	60	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	551953	3-10-7	57	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	551985	4-10-6	58	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	551922	2-10-8	63	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	551954	3-10-7	61	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	551923	2-10-8	50	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	551955	3-10-7	44	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	551924	2-10-8	52	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	551956	3-10-7	46	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	551925	2-10-8	54	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	551957	3-10-7	51	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGACAC	551926	2-10-8	70	224

		GG				
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACAC GG	551958	3-10-7	72	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	551927	2-10-8	60	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	551959	3-10-7	61	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	551928	2-10-8	57	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	551960	3-10-7	58	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	551929	2-10-8	49	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	551961	3-10-7	26	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	551930	2-10-8	54	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	551962	3-10-7	57	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	551931	2-10-8	46	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	551963	3-10-7	56	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	551932	2-10-8	57	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	551964	3-10-7	53	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	551933	2-10-8	65	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	551965	3-10-7	54	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	551934	2-10-8	58	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	551966	3-10-7	69	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	551935	2-10-8	63	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	551967	3-10-7	53	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	551968	3-10-7	60	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	551937	2-10-8	51	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	551969	3-10-7	42	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	551938	2-10-8	40	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	551970	3-10-7	38	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	551939	2-10-8	32	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	551971	3-10-7	46	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	551940	2-10-8	39	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	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	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	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
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
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
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
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
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
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
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
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
1263	1279	TCCGAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	65	1297
1263	1279	TCCGAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	68	1297
1264	1280	TTCCGAGTATGGATCG	552249	4-9-4	38	1298
1264	1280	TTCCGAGTATGGATCG	552303	5-9-3	59	1298
1265	1281	GTTCCGAGTATGGATC	552250	4-9-4	43	1299
1265	1281	GTTCCGAGTATGGATC	552304	5-9-3	30	1299
1266	1282	AGTTCCGAGTATGGAT	552251	4-9-4	52	1300
1266	1282	AGTTCCGAGTATGGAT	552305	5-9-3	49	1300
1267	1283	GAGTCCGAGTATGGA	552252	4-9-4	51	1301
1267	1283	GAGTCCGAGTATGGA	552306	5-9-3	56	1301
1268	1284	GGAGTCCGAGTATGG	552253	4-9-4	47	1302
1268	1284	GGAGTCCGAGTATGG	552307	5-9-3	49	1302
1269	1285	AGGAGTCCGAGTATG	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
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
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
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 терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
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
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
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	56	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	18	86
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	24	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	53	137
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

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
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
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
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	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	62	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	55	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	64	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	45	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	45	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	37	1333
1577	1592	AAGCGAAGTGACACGG	552418	2-9-5	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGACACG	552419	2-9-5	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552420	2-9-5	64	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGACAC	552421	2-9-5	54	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGAC	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
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
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 целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
414	429	GAGGCATAGCAGCAG G	509959	3-10-3	49	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAG G	552496	4-9-3	35	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCA G	552497	4-9-3	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGC A	552498	4-9-3	20	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAG C	552499	4-9-3	45	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCA G	552500	4-9-3	53	86
411	426	GCATAGCAGCAGGAT G	552501	4-9-3	56	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGA T	552502	4-9-3	50	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGG A	552503	4-9-3	36	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAG G	552504	4-9-3	50	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCA G	552505	4-9-3	53	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGC A	552506	4-9-3	49	149
417	432	GATGAGGCATAGCAG C	552507	4-9-3	35	151

418	433	AGATGAGGCATAGCA G	552508	4-9-3	62	153
457	472	CGGGCAACATACCTT G	552509	4-9-3	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCT T	552510	4-9-3	54	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCC A	552455	3-9-4	60	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCC A	552511	4-9-3	65	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGC C	552456	3-9-4	69	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGC C	552512	4-9-3	63	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAG C	552457	3-9-4	4	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAG C	552513	4-9-3	50	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGA G	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGA G	552514	4-9-3	53	1324
687	702	CCACTGAACAAATGG C	552459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGG C	552515	4-9-3	68	188
688	703	ACCACTGAACAAATG G	552460	3-9-4	3	190
688	703	ACCACTGAACAAATG G	552516	4-9-3	65	190
689	704	AACCACTGAACAAAT G	552461	3-9-4	37	191
689	704	AACCACTGAACAAAT G	552517	4-9-3	54	191
690	705	GAACCACTGAACAAA T	552462	3-9-4	42	192
690	705	GAACCACTGAACAAA T	552518	4-9-3	23	192
691	706	CGAACCACTGAACAA A	552463	3-9-4	28	194
691	706	CGAACCACTGAACAA A	552519	4-9-3	32	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGC A	552464	3-9-4	72	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGC A	552520	4-9-3	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGG C	552465	3-9-4	68	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGG C	552521	4-9-3	68	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCG	552466	3-9-4	76	1326

		G				
1263	1278	CCGCAGTATGGATCG G	552522	4-9-3	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATC G	552467	3-9-4	72	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATC G	552523	4-9-3	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	50	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	49	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGA T	552469	3-9-4	65	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGA T	552525	4-9-3	45	1329
1267	1282	AGTTCGCAGTATGG A	552470	3-9-4	58	1330
1267	1282	AGTTCGCAGTATGG A	552526	4-9-3	39	1330
1268	1283	GAGTTCGCAGTATG G	552471	3-9-4	30	1331
1268	1283	GAGTTCGCAGTATG G	552527	4-9-3	39	1331
1269	1284	GGAGTTCGCAGTAT G	552472	3-9-4	43	1332
1269	1284	GGAGTTCGCAGTAT G	552528	4-9-3	43	1332
1270	1285	AGGAGTTCGCAGTA T	552473	3-9-4	25	1333
1270	1285	AGGAGTTCGCAGTA T	552529	4-9-3	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACG G	552474	3-9-4	70	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACG G	552530	4-9-3	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACAC G	552475	3-9-4	64	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACAC G	552531	4-9-3	62	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACA C	552476	3-9-4	50	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCAC A	552477	3-9-4	66	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCA C	552478	3-9-4	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC A	552479	3-9-4	60	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTG C	552480	3-9-4	58	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGT G	552481	3-9-4	54	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAG T	552482	3-9-4	44	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAA G	552483	3-9-4	17	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGA A	552484	3-9-4	64	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCG A	552485	3-9-4	56	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGC G	552486	3-9-4	26	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAG C	552487	3-9-4	42	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG G	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
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

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	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
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

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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	14678 6	5-10-5	47	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	50993 4	5-10-5	67	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGC AGG	55200 7	6-10-4	53	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGC AGG	55203 9	7-10-3	74	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	55200 8	6-10-4	47	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	55204 0	7-10-3	57	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	55200 9	6-10-4	70	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	55204 1	7-10-3	65	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	55201 0	6-10-4	51	139

412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	55204 2	7-10-3	59	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	55201 1	6-10-4	47	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	55204 3	7-10-3	36	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	55201 2	6-10-4	62	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	55204 4	7-10-3	82	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	55201 3	6-10-4	72	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	55204 5	7-10-3	62	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	55201 4	6-10-4	73	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	55204 6	7-10-3	74	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	55201 5	6-10-4	66	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	55204 7	7-10-3	60	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	55201 6	6-10-4	67	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	55204 8	7-10-3	60	28
687	706	CGAACCACTGAACAAAT GGC	55201 7	6-10-4	72	39
687	706	CGAACCACTGAACAAAT GGC	55204 9	7-10-3	68	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	55201 8	6-10-4	89	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	55205 0	7-10-3	86	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	55201 9	6-10-4	87	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	55205 1	7-10-3	86	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	55198 6	4-10-6	64	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	55202 0	6-10-4	86	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	55205 2	7-10-3	87	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	55198 7	4-10-6	76	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	55202 1	6-10-4	84	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	55205 3	7-10-3	75	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA	55198	4-10-6	5	1349

		TC	8			
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	55200 5	5-10-5	72	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	55202 2	6-10-4	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	55205 4	7-10-3	83	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	55198 9	4-10-6	64	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	55202 3	6-10-4	78	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	55205 5	7-10-3	57	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	55199 0	4-10-6	83	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	55202 4	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	55205 6	7-10-3	82	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	55199 1	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	55202 5	6-10-4	89	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	55205 7	7-10-3	89	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	55199 2	4-10-6	67	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	55202 6	6-10-4	84	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	55205 8	7-10-3	82	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	55199 3	4-10-6	78	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	55202 7	6-10-4	85	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	55205 9	7-10-3	85	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	55199 4	4-10-6	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	55202 8	6-10-4	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	55206 0	7-10-3	74	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	55199 5	4-10-6	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	55202 9	6-10-4	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	55206 1	7-10-3	81	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	55199 6	4-10-6	79	226

1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	55203 0	6-10-4	86	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	55206 2	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	55199 7	4-10-6	80	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	55203 1	6-10-4	86	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	55199 8	4-10-6	74	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	55203 2	6-10-4	78	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	55199 9	4-10-6	79	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	55203 3	6-10-4	80	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	55200 0	4-10-6	84	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	55200 6	5-10-5	86	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	55203 4	6-10-4	81	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	55200 1	4-10-6	66	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	55203 5	6-10-4	55	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	55200 2	4-10-6	54	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	55203 6	6-10-4	58	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	55200 3	4-10-6	50	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	55203 7	6-10-4	43	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	55200 4	4-10-6	56	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	55203 8	6-10-4	66	52

Таблица 44

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

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	146786	5-10-5	61	224

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
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
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
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	33	56

Таблица 45

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

Вирусны й целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующ ий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACAC GG	146786	5-10-5	87 56	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	509934	5-10-5	56	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	69	17
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCA GG	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	GAACTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	69	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGA GTC	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	TGAGGCATAGCAGCAGG ATG	552073	8-10-2	73	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	48	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAG GAT	552074	8-10-2	69	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	68	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCA GGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	47	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGC AGG	552076	8-10-2	63	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	72	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAG CAG	552077	8-10-2	62	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCA GCA	552078	8-10-2	59	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	65	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGC AGC	552079	8-10-2	80	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	78	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAG CAG	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	CGAACCACTGAACAAATG GC	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	TTCCGCAGTATGGATCGG CA	552082	8-10-2	86	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	80	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCG GC	552083	8-10-2	85	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	80	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATC GG	552084	8-10-2	86	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	70	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGAT CG	552085	8-10-2	83	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	72	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGA TC	552086	8-10-2	83	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	58	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGG AT	552087	8-10-2	77	722
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	GTGAAGCGAAGTGCACAC GG	552088	8-10-2	90	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	80	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC ACG	552089	8-10-2	87	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	74	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA CAC	552090	8-10-2	85	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	79	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC ACA	552091	8-10-2	84	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG CAC	552092	8-10-2	86	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT GCA	552093	8-10-2	82	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG TGC	552094	8-10-2	84	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	552063	7-10-3	79	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA GTG	552095	8-10-2	85	806

1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	552064	7-10-3	83	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA AGT	552096	8-10-2	88	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG AAG	552097	8-10-2	90	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	552066	7-10-3	35	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC GAA	552098	8-10-2	86	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	552067	7-10-3	53	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCT CC	552099	8-10-2	66	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	552068	7-10-3	70	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCC TC	552100	8-10-2	67	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	552069	7-10-3	68	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGC CT	552101	8-10-2	65	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	552070	7-10-3	64	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAG CC	552102	8-10-2	54	52

Таблица 46

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

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA CGG	146786	5-10-5	69 57	224
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	GAACTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	48	1291
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

256	272	AGAGAAAGTCCACCACGA	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
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552347	6-9-2	75	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552348	6-9-2	72	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552349	6-9-2	65	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	42	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	45	41
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
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
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	38	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	51	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGACACCGG	552309	5-9-3	76	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGACACCGG	552363	6-9-2	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGACACCG	552310	5-9-3	58	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGACACCG	552364	6-9-2	66	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGACAC	552311	5-9-3	38	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGACAC	552365	6-9-2	64	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGACAC	552150	2-9-6	68	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGACAC	552312	5-9-3	75	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGACAC	552366	6-9-2	55	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGAC	552313	5-9-3	66	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGAC	552367	6-9-2	67	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	56	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	41	1309
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
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
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
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
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
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)-cEt-химерным 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 испытывали 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 г.), 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 ч 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 TGCGTGGAAC-CTTTTCGGCTCC, 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 CCAAACCTTCGGACGGA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 311; обратная последовательность TGAGGCCCACTCCCATAGG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 312; последовательность зонда CCCATCATCCTGGGCTTTCGGAAAAT, 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)-cEt химерные олигонуклеотиды. Эти 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; 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 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

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
1780	1799	ССААТТТАТГССТАСАСГСТ	509934	ееее-10-ееее	30	50
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	67	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	65	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	44	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	54	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	55	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	62	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	59	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	59	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	58	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	62	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	65	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	53	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	72	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	64	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	68	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	65	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	60	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	59	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	64	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	69	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	64	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	62	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	61	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	63	168
639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	42	176
641	656	GAGGCCCACTCCCATATA	552818	ekk-10-kke	44	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	56	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	59	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	76	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	77	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	73	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	ekk-10-kke	73	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	55	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	67	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	78	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	72	1368

683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	71	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	69	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	67	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	65	1372
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
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	60	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	35	201
1176	1191	CAGCAAACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	62	208
1177	1192	TCAGCAAACTTGGC	552842	ekk-10-kke	67	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	77	211
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
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
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
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
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	71	1345

Таблица 48

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
58	73	TGGAGCCACCAGCAG G	55278 7	ekk-10-kke	53	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCA G	55278 8	ekk-10-kke	45	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGC A	55278 9	ekk-10-kke	75	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAG C	55279 0	ekk-10-kke	68	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCA G	55279 1	ekk-10-kke	51	86
245	260	CACGAGTCTAGACTC T	55279 2	ekk-10-kke	38	93
246	261	CCACGAGTCTAGACT C	55279 3	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTA G	55279 4	ekk-10-kke	44	98
251	266	GTCCACCACGAGTCT A	55279 5	ekk-10-kke	56	100
252	267	AGTCCACCACGAGTC T	55279 6	ekk-10-kke	45	102
253	268	AAGTCCACCACGAGT C	55279 7	ekk-10-kke	46	104
254	269	GAAGTCCACCACGAG T	55279 8	ekk-10-kke	53	106
255	270	AGAAGTCCACCACGA G	55279 9	ekk-10-kke	48	109
256	271	GAGAAGTCCACCACG A	55280 0	ekk-10-kke	54	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCA C	55280 1	ekk-10-kke	63	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACC A	55280 2	ekk-10-kke	49	117
411	426	GCATAGCAGCAGGAT G	55280 3	ekk-10-kke	71	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGA T	55280 4	ekk-10-kke	64	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGG A	55280 5	ekk-10-kke	70	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAG G	55280 6	ekk-10-kke	67	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCA G	55280 7	ekk-10-kke	61	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGC A	55280 8	ekk-10-kke	83	149
417	432	GATGAGGCATAGCAG C	55280 9	ekk-10-kke	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCA G	55281 0	ekk-10-kke	56	153
419	434	AAGATGAGGCATAGC	55281	ekk-10-kke	62	155

		A	1			
420	435	GAAGATGAGGCATAG C	55281 2	ekk-10-kke	66	157
421	436	AGAAGATGAGGCATA G	55281 3	ekk-10-kke	63	159
422	437	AAGAAGATGAGGCAT A	55281 4	ekk-10-kke	65	161
457	472	CGGGCAACATACCTT G	55281 5	ekk-10-kke	63	167
458	473	ACGGGCAACATACCT T	55281 6	ekk-10-kke	88	168
639	654	GGCCCACTCCCATAG G	55281 7	ekk-10-kke	94	176
641	656	GAGGCCCACTCCCAT A	55281 8	ekk-10-kke	82	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCA T	55281 9	ekk-10-kke	80	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCC A	55282 0	ekk-10-kke	84	179
670	685	CTAGTAACTGAGCC A	55282 1	ekk-10-kke	71	181
671	686	ACTAGTAACTGAGC C	55282 2	ekk-10-kke	85	1322
672	687	CACTAGTAACTGAG C	55282 3	ekk-10-kke	71	1323
673	688	GCACTAGTAACTGA G	55282 4	ekk-10-kke	81	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAA A	55282 5	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTA A	55282 6	ekk-10-kke	64	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGT A	55282 7	ekk-10-kke	61	1366
681	696	AACAAATGGCACTAG T	55282 8	ekk-10-kke	76	1367
682	697	GAACAAATGGCACTA G	55282 9	ekk-10-kke	61	1368
683	698	TGAACAAATGGCACT A	55283 0	ekk-10-kke	59	1369
684	699	CTGAACAAATGGCAC T	55283 1	ekk-10-kke	58	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCA C	55283 2	ekk-10-kke	64	1371
686	701	CACTGAACAAATGGC A	55283 3	ekk-10-kke	75	1372
687	702	CCACTGAACAAATGG C	55283 4	ekk-10-kke	84	188
688	703	ACCACTGAACAAATG G	55283 5	ekk-10-kke	57	190
689	704	AACCACTGAACAAAT G	55283 6	ekk-10-kke	51	191

690	705	GAACCACTGAACAAA T	55283 7	ekk-10-kke	53	192
691	706	CGAACCACTGAACAA A	55283 8	ekk-10-kke	48	194
738	753	CCACATCATCCATAT A	55283 9	ekk-10-kke	50	199
739	754	ACCACATCATCCATA T	55284 0	ekk-10-kke	54	201
1176	1191	CAGCAAACACTTGGC A	55284 1	ekk-10-kke	61	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTGG C	55284 2	ekk-10-kke	71	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGC A	55284 3	ekk-10-kke	75	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGG C	55284 4	ekk-10-kke	78	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCG G	55284 5	ekk-10-kke	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATC G	55284 6	ekk-10-kke	76	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGAT C	55284 7	ekk-10-kke	61	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGA T	55284 8	ekk-10-kke	72	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGG A	55284 9	ekk-10-kke	87	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATG G	55285 0	ekk-10-kke	76	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTAT G	55285 1	ekk-10-kke	76	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTA T	55285 2	ekk-10-kke	79	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACG G	55285 3	ekk-10-kke	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACAC G	55285 4	ekk-10-kke	85	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACA C	55285 5	ekk-10-kke	78	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCAC A	55285 6	ekk-10-kke	77	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCA C	55285 7	ekk-10-kke	75	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC A	55285 8	ekk-10-kke	75	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTG C	55285 9	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGT G	55286 0	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAG T	55286 1	ekk-10-kke	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAA	55286	ekk-10-kke	66	1343
		G	2			
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGA A	55286 3	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCG A	55286 4	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-eeee	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	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	0	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	85	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	76	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	78	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	75	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	74	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	82	1335
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	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552937	ek-10-keke	80	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	78	1340
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
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
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
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

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
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
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
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
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
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
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

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
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
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
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
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
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
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
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
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

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
58	73	TGGAGCCACCAGCAG G	55288 9	ek-10- keke	42	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCA G	55289 0	ek-10- keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGC A	55289 1	ek-10- keke	55	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAG C	55289 2	ek-10- keke	53	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCA G	55289 3	ek-10- keke	56	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	55289 4	ek-10- keke	53	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	55289 5	ek-10- keke	38	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	55289 6	ek-10- keke	43	102
253	268	AAGTCCACCACGAGT C	55289 7	ek-10- keke	40	104
254	269	GAAGTCCACCACGAG T	55289 8	ek-10- keke	50	106
255	270	AGAAGTCCACCACGA G	55289 9	ek-10- keke	37	109
256	271	GAGAAGTCCACCACG A	55290 0	ek-10- keke	43	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCA C	55290 1	ek-10- keke	56	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACC A	55290 2	ek-10- keke	43	117
411	426	GCATAGCAGCAGGAT G	55290 3	ek-10- keke	78	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGA T	55290 4	ek-10- keke	75	140

413	428	AGGCATAGCAGCAGG A	55290 5	ek-10- keke	52	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCA G	55290 7	ek-10- keke	75	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGC A	55290 8	ek-10- keke	57	149
417	432	GATGAGGCATAGCAG C	55290 9	ek-10- keke	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCA G	55291 0	ek-10- keke	60	153
457	472	CGGGCAACATACCTT G	55291 1	ek-10- keke	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCT T	55291 2	ek-10- keke	37	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCC A	55291 3	ek-10- keke	76	181
682	697	GAACAAATGGCACTA G	55291 4	ek-10- keke	79	1368
684	699	CTGAACAAATGGCAC T	55291 5	ek-10- keke	71	1370
686	701	CACTGAACAAATGGC A	55291 6	ek-10- keke	82	1372
687	702	CCACTGAACAAATGG C	55291 7	ek-10- keke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATG G	55291 8	ek-10- keke	64	190
689	704	AACCACTGAACAAAT G	55291 9	ek-10- keke	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAA T	55292 0	ek-10- keke	43	192
691	706	CGAACCACTGAACAA A	55292 1	ek-10- keke	49	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGC A	55292 2	ek-10- keke	90	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGG C	55292 3	ek-10- keke	92	1325
1263	1278	CCGAGTATGGATCG G	55292 4	ek-10- keke	30	1326
1264	1279	TCCGAGTATGGATCG	55292 5	ek-10- keke	81	1327
1265	1280	TTCCGAGTATGGATC	55292 6	ek-10- keke	39	1328
1266	1281	GTTCCGAGTATGGAT	55292 7	ek-10- keke	53	1329
1267	1282	AGTTCCGAGTATGG	55292	ek-10-	48	1330

		A	8	keke		
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATG G	55292 9	ek-10- keke	68	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTAT G	55293 0	ek-10- keke	87	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTA T	55293 1	ek-10- keke	87	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACG G	55293 2	ek-10- keke	88	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACAC G	55293 3	ek-10- keke	75	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACA C	55293 4	ek-10- keke	76	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCAC A	55293 5	ek-10- keke	71	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCA C	55293 6	ek-10- keke	80	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC A	55293 7	ek-10- keke	81	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTG C	55293 8	ek-10- keke	85	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGT G	55293 9	ek-10- keke	82	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAG T	55294 0	ek-10- keke	76	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAA G	55294 1	ekk-10- kke	72	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGA A	55294 2	ek-10- keke	85	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGC G	55286 5	ekk-10- kke	70	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAG C	55286 6	ekk-10- kke	65	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	55286 8	ekk-10- kke	36	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	55286 9	ekk-10- kke	23	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	55287 0	ekk-10- kke	49	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	55287 1	ekk-10- kke	46	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	55287 2	ekk-10- kke	73	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	55287 3	ekk-10- kke	41	235

1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	55287 4	ekk-10- kke	18	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	55287 5	ekk-10- kke	0	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAA G	55287 6	ekk-10- kke	49	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAA A	55287 7	ek-10- keke	37	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAA A	55287 8	ekk-10- kke	28	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGA A	55287 9	ekk-10- kke	0	252
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTG A	55288 0	ekk-10- kke	12	254
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTT G	55288 1	ekk-10- kke	0	256
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	55288 2	ekk-10- kke	0	258
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGC T	55288 3	ekk-10- kke	12	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGG C	55288 4	ekk-10- kke	39	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAG G	55288 5	ekk-10- kke	37	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGG G	55288 6	ekk-10- kke	15	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTG G	55288 8	ekk-10- kke	0	271

Таблица 52

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

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
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
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

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
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
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
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
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
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
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	67	1329
1267	1282	AGTTCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	69	1330
1268	1283	GAGTTCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	62	1331
1269	1284	GGAGTTCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	82	1332
1270	1285	AGGAGTTCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	58	1333
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
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
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
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
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
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
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 *in 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 табл. 53. Примерно через 16 ч 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 табл. 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

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
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
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
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
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
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
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
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
552096	н/д	39	66	91
552097	24	43	67	88
552098	0	24	56	85

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
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
552309	8	26	62	85
552312	0	4	32	62
552347	2	15	38	75
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
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
552559	9	13	29	51

Пример 17. Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование мРНК HBV в клетках HepG2 дезокси-, МОЕ и (S)-cEt-химерным 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 28000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 9,26, 27,78, 83,33 и 250,00 нМ, как показано в табл. 54. Примерно через 16 ч обработки РНК выделили из клеток, и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор заправочных 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 табл. 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
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
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
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 HBV в клетках HepG2 дезокси-, MOE и (S)-сEt-химерным 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 US5985662, 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 ч 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 табл. ниже были разработаны как MOE химерные олигонуклеотиды или дезокси-, MOE и (S)-сEt химерные олигонуклеотиды. 5-10-5 MOE химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гзп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по пять нуклеозидов. Дезокси-, MOE и (S)-сEt 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'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в табл. 55, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1).

Таблица 55

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измененное с RTS3370 или RTS3371

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	№ ISIS	Мотив	% ингибирование (RTS3370)	% ингибирование (RTS3371)	Последовательность	SEQ ID NO
156	176	5808*	Равномерно дезокси	57	64	CCTGATGTGATGTTCTCCATG	1373
303	322	524518*	ееее-10-ееее	62	72	GGGACTGCGAATTTTGGCCA	428
376	395	146781*	ееее-10-ееее	72	93	AAACGCCGACAGACATCCA	1374
380	399	582665	ееее-10-ееее	57	59	GATAAAACGCCGACAGACA	1375
382	401	582666	ееее-10-ееее	49	92	ATGATAAAACGCCGACAGACA	1376
411	426	566831	kdkdk-9-ee	96	73	GCATAGCAGCAGGATG	137
411	427	577123	eeek-9-ekke	84	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	427	577124	kdkdk-8-ееее	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	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	566829	kdkdk-9-ee	98	84	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1596	577120	kdkdk-10-ееее	94	93	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	577127	kkk-8-ееее	95	70	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577134	kek-8-ееее	94	89	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577135	kek-10-kek	96	94	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1583	1598	552859*	ekk-10-kke	92	91	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1602	577121	kdkdk-10-ееее	91	74	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	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	TGCAGAGGTGAAGCGA	1345
1780	1795	552870*	ekk-10-kke	71	93	TTTATGCCTACAGCCT	232
1780	1799	577122	kdkdk-10-ееее	70	96	CCAATTTATGCCTACAGCCT	50
1780	1796	577125	kdkdk-8-ееее	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	CACCAAGGCACAGCTTGG	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 мыши 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 ч 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 табл. 56. Как показано в табл. 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 геп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 56

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)
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 мыши 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 ч 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 табл. 57. Как показано в табл. 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 геп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 57

Процентное ингибирование РНК и ДНК HBV в печени трансгенных мышей

№ ISIS	Химия	% ингибирование ДНК	% ингибирование 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 мыши 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 ч 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, исполь-

зую 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 табл. 58. Как показано в табл. 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 гэк-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 мышке 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 ч 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 табл. 59. Как показано в табл. 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 гэк-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 табл. 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 ч 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 табл. 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 геп-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 ч 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 табл. 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 геп-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 ч 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 табл. 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. "k" обозначает (S)-cEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; в противном случае, "d" обозначает дезоксинуклеозид; и "e" обозначает модификацию МОЕ.

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 МОЕ. Каждой мыши 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 ч 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 табл. 64. Как показано в табл. 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 геп-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 ч 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 табл. 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 MOE; в случае MOE 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 ч 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 табл. 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 мыши 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 мышь в контрольной группе из 10 мышей обрабатывали таким же образом при помощи ISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCCCTCC, SEQ ID NO: 320; 5-10-5 MOE химерный олигонуклеотид без известной мишени у мышей) или ISIS 459024 (CGGTCCTTGAGGATGC, SEQ ID NO: 1351; 3-10-4 MOE химерный олигонуклеотид без известной мишени у мышей). Мышей умертвили через 48 ч 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 ATCC-TATCAACACTTCCGGAACCT, обозначенная SEQ ID NO: 314; обратная последовательность CGAC-GCGGCGATTGAG, обозначенная SEQ ID NO: 315; последовательность зонда AA-GAATCCCTCGCCTCGCAGACG, обозначенная SEQ ID NO: 316). Уровни ДНК нормализовали к *Pi-sogreen*. 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 табл. 67. Образцы ДНК в сыворотке анализировали после испытательного периода. Данные, выраженные относительно уровней, измеренных в контрольной группе, представлены в табл. 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 гзп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 67

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 табл. 57, обработка олигонуклеотидами ISIS 146786 или 510100 вызывает снижение уровней HBsAg. Уровни антигена HBe (HBeAg) обнаружили иммуноферментным твердофазным анализом компании International Immuno-diagnostics, штат Калифорния. Как показано в табл. 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-, MOE 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*. 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 г.; ISIS 552859, описанный в предварительной заявке на патент США № 61/596692, поданной 8 февраля 2012 г.; 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, 18,75, 37,50, 75,00, 15,00 или 300,00 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 ч 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-, MOE и (S)-cEt химерные олигонуклеотиды. Дезокси-, MOE и (S)-cEt химерные олигонуклеотиды имеют 16, 17 или 18 нуклеозидов в длину, причем нуклеозиды имеют или MOE 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 MOE. 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 табл. 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	eeekk-8-eeee	GGCATAGCAGCAGGATG	17
414	430	585164	eeekk-7-kkeee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
414	430	585165	eeek-9-keee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
1577	1593	585170	eeekk-7-kkeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585171	eeek-9-keee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585172	eeekk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585173	ekck-9-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585174	ekckdk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1583	1599	585166	eeekk-7-kkeee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1583	1599	585167	eeek-9-keee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1780	1797	577119	kdkdk-8-eeee	AATTTATGCCTACAGCCT	1379
1780	1796	585168	eeekk-7-kkeee	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1796	585169	eeek-9-keee	ATTTATGCCTACAGCCT	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 US5985662. В этот анализ включили ISIS 146786 в качестве эталона. Культивированные клетки HepG2 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE2000® 18,75, 37,50, 75,00, 150,00 или 300,00 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 ч обработки РНК выделяли 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 L2c соответственно. Антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже были разработаны как однообразные дезокси-олигонуклеотиды длиной 16 или 21 нуклеотида, причем эти нуклеотиды 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 табл. 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	CAAAATCTTTATAAGGGTCGA	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	9 254	8 228	4 168	2 540
9591	10 924	8 683	9 334	12 142
146786	12 501	7 265	3 408	1 017
582699	9 340	9 325	7 589	4 712
582700	9 697	8 350	11 168	10 703
582701	15 283	18 209	14 632	15 299

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	8 075	8 587	5 036	3 286
9591	9 242	8 093	8 257	6 944
146786	8 532	4 034	2 301	449
582699	7 815	7 191	7 026	5 278
582700	8 690	9 304	7 941	6 315
582701	8 847	8 257	8 211	6 276

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc.
Eric E. Swayze
Susan M. Freier
Michael L. McCaleb

<120> МОДУЛИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

<130> BIOL0175WO

<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 gtattttccct 60
gctgggtggct ccagttcagg agcagtaaac cctgttccga ctactgcctc tcccttatcg 120
tcaatcttct cgaggattgg ggaccctgcg ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc 180
ctaggacccc ttctcgtgtt acaggcgggg tttttcttgt tgacaagaat cctcacaata 240
ccgcagagtc tagactcgtg gtggacttct ctcaattttc tagggggaac taccgtgtgt 300
cttgccaaa attcgcagtc cccaacctcc aatcactcac caacctcctg tcctccaact 360
tgtcctgggt atcgctggat gtgtctgagg cgttttatca tcttctctct catcctgctg 420
ctatgcctca tcttcttgtt ggttctctct gactatcaag gtatgttgcc cgtttgtcct 480
ctaattccag gactctcaac caccagcagc ggaccatgcc gaacctgcat gactactgct 540
caaggaacct ctatgtatcc ctctgtttgc tgtaccaaac cttcggacgg aaattgcacc 600
tgtattccca tcccatcatc ctgggctttc ggaaaattcc tatgggagtg ggcctcagcc 660
cgtttctcct ggctcagttt actagtgcga ttgttccagt ggttcgtagg gctttccccc 720
actgtttggc tttcagttat atggatgatg ttgtattggg ggccaagtct gtacagcatc 780
ttgagtcctt tttaccgct gttaccaatt ttcttttgtc tttgggtata catttaaacc 840
ctaacaaaaa aaagagatgg ggttactctc tgaattttat ggggttatgtc attggaagtt 900
atgggtcctt gccacaagaa cacatcatac aaaaaatcaa agaattgttt agaaaacttc 960
ctattaacag gcctattgat tggaaagtat gtcaacgaat tgtgggtctt ttgggttttg 1020
ctgccccatt tacacaatgt ggttatcctg cgttaatgcc cttgtatgca tgtattcaat 1080
ctaagcaggc tttcactttc tcgccaactt acaaggcctt tctgtgtaaa caatacctga 1140
acctttaccc cgttgcccgg caacggccag gtctgtgcca agtgtttgct gacgcaacct 1200
ccactggctg gggcttggtc atgggccatc agcgcgtgcg tggaaacctt tcggctcctc 1260
tgccgatcca tactgcggaa ctctagccg cttgttttgc tcgcagcagg tctggagcaa 1320
acattatcgg gactgataac tctgtttgtc tctcccgcaa atatacatcg tatccatggc 1380
tgctaggctg tgctgccaac tggatcctgc gcgggacgtc ctttgtttac gtcccgtcgg 1440
cgctgaatcc tgcggacgac ccttctcggg gtcgcttggg actctctcgt ccccttctcc 1500
gtctgccgtt ccgaccgacc acggggcgca cctctcttta cgcggactcc ccgtctgtgc 1560
cttctcatct gccggaccgt gtgcacttgc cttcacctct gcacgtcgca tggagaccac 1620
cgtgaacgcc caccgaatgt tgcccaaggt cttacataag aggactcttg gactctctgc 1680
aatgtcaacg accgaccttg aggcatactt caaagactgt ttgtttaaag actgggagga 1740
gttggggggg gagattagat taaaggtctt tgtactagga ggctgtaggc ataaattggt 1800

```

```

ctgcgcacca gcaccatgca actttttcac ctctgcctaa tcattctcttg ttcattgtcct 1860
actgttcaag cctccaagct gtgccttggg tggctttggg gcatggacat cgacccttat 1920
aaagaatttg gagctactgt ggagttactc tcgttttttg cttctgactt ctttccttca 1980
gtacgagatc ttctagatac cgcctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctcctgag 2040
cattgttcac ctcaccatac tgcactcagg caagcaattc tttgctgggg ggaactaatg 2100
actctagcta cctgggtggg tgttaatttg gaagatccag catctagaga cctagtagtc 2160
agttatgtca acactaatat gggcctaaag ttcaggcaac tcttgtggtt tcacatttct 2220
tgtctcactt ttggaagaga aaccgttata gagtatttgg tgtctttcgg agtgtggatt 2280
cgcactcctc cagcttatag accaccaaat gccctatcc tatcaacact tccggaaact 2340
actgtttgta gacgacgagg caggccccct agaagaagaa ctcctcggc tcgcagacga 2400
aggtctcaat cgccgctcg cagaagatct caatctcggg aacctcaatg ttagtattcc 2460
ttggactcat aagggtggga actttactgg tctttattct tctactgtac ctgtctttaa 2520
tcctcattgg aaaacaccat cttttcctaa tatacattta caccaagaca ttatcaaaaa 2580
atgtgaacag tttgtaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat 2640
gcctgctagg ttttatccaa aggttaccaa atatttacca ttggataagg gtattaaacc 2700
ttattatcca gaacatctag ttaatcatta cttccaaact agacactatt tacacactct 2760
atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgcctcat tttgtgggtc 2820
accatattct tgggaacaag atctacagca tggggcagaa tctttccacc agcaatcctc 2880
tgggattctt tcccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaaatccag 2940
attgggactt caatcccaac aaggacacct ggccagacgc caacaaggta ggagctggag 3000
cattcgggct gggtttcacc ccaccgcacg gaggcctttt ggggtggagc cctcaggctc 3060
agggcatact acaaactttg ccagcaaate cgctcctcgc ctccaccaat cgccagacag 3120
gaaggcagcc taccgcgctg tctccacctt tgagaaacac tcactcctcag gccatgcagt 3180
gg 3182

```

<210> 2

<211> 19

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Затравка

<400> 2

cttggatcatg 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

tgcgtggaac cttttcggct 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
 agtccaccac gagtcta 17

 <210> 8
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 8
 aagtccacca cgagtct 17

 <210> 9
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 9
 gaagtccacc acgagtc 17

 <210> 10
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 10
 agaagtccac 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	
gagggcatagc 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
 aagatgagggc 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 ctcccatagg	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	
gaggcccact cccatag	17
<210> 37	
<211> 17	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 37	
tgaggcccaac tcccata	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 aacaaatggc	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 aacaaat	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 tcagcaaaaca cttggca	17
<210> 46 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 46 aattttatgcc 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 caattttatgc 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 ccaattttatg cctacagcct	20
<210> 51 <211> 17 <212> ДНК	

<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 51 atztatgcct 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 gaanaag 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
 cagcttggag gcttgaa 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
 csaaggscaca gcttggaggc 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
 csaaggscaca gcttggga 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
 tctgscgaggc gagggagttc 20

 <210> 76
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 76
 gscgagcscag ggagttc 17

 <210> 77
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 77
 tgcgagggcga gggagtt 17

 <210> 78
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 78
 ctgscgagggc agggagt 17

 <210> 79
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 79
 tctgscgaggc gagggag 17

<210> 80	
<211> 17	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 80	
ttcccaagaa 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	
tggtcccaag 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 aaaaccccg	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 ctagactctg	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	
gaagtccacc 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 ссассасgag	20
<210> 109 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 109 agaagtссас сасgag	16
<210> 110 <211> 14 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 110 aagtссасса сgag	14
<210> 111 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 111 ttgagagaag тссассасga	20
<210> 112 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 112 gagaagtсса ссасga	16
<210> 113 <211> 14 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 113 gaagtссасс асga	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
 cctagaaaaat tgagagaagt 20

 <210> 123
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 123
 attttggcca agacacacgg 20

 <210> 124
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 124
 cgaattttgg csaagacasa 20

 <210> 125
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 125 ggactgcgaa ttttggcсаа	20
<210> 126 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 126 tccagcgata ассаggасаа	20
<210> 127 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 127 gасасатсса gcgataасса	20
<210> 128 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 128 gcagасасат ccagcgataа	20
<210> 129 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 129 gataааасgc cgcaga	16
<210> 130 <211> 14 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 130 таааасgcсg саga	14
<210> 131 <211> 14 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	131	
	ataaaaacgsc gcag	14
<210>	132	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	132	
	atgataaaaac gccgca	16
<210>	133	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	133	
	gataaaaacgc cgca	14
<210>	134	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	134	
	tgataaaaacg ccgc	14
<210>	135	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	135	
	atgataaaaac 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	
gatgaggcat 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	
gagggcatagc 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	
	aagatgagggc 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	
caaacgggca 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 асgggсааса тасс	14
<210> 172 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 172 аgaggасааа сgggсаасат	20
<210> 173 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 173 атtagaggас ааасgggсаа	20
<210> 174 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 174 сctggaatta gaggасааас	20
<210> 175 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 175 gacctggaa ttagaggаса	20
<210> 176 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 176 ggccсactcc catagg	16
<210> 177 <211> 16 <212> ДНК	

<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 177 gaggcccaact cccata	16
<210> 178	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 178 tgaggcccaac tcccat	16
<210> 179	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 179 ctgaggccca ctccca	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 ctagtaaact gagcca	16
<210> 182	
<211> 14	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 182 agtaaactga gcca	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 ссactgaaca aatggc	16
<210> 189 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 189 асгаассact гаасааатgg	20
<210> 190 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 190 ассactgaac ааатgg	16
<210> 191 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 191 аассactgaa сааатg	16
<210> 192 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 192 гаассactga асааат	16
<210> 193 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 193 сстасгаасс actгаасааа	20
<210> 194 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	194	
	сгаассастg аасааа	16
<210>	195	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	195	
	аассастgаа сааа	14
<210>	196	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	196	
	гаассастgа асаа	14
<210>	197	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	197	
	сгаассастg ааса	14
<210>	198	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	198	
	gaaagcccta сгаассастg	20
<210>	199	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	199	
	ссacatcatc 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 tggccccc aa	20

<210> 206
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 206
 agggtttaaa tgtataccsa 20

 <210> 207
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 207
 gsaaacactt ggcacagacc 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
 tcagcaaca 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 ctaggagttc 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 caaaaacaagc ggctaggagt	20
<210> 217 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 217
 gagcaaaaaca 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
 acaaaggacg 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	
gtgaagcga gtgcacacgg	20
<210> 225	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 225	
gaggtgaagc gaagtgcaca	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	

agtcgaagag 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 gaaaaagttg catggtgctg	20
<210> 240 <211> 20 <212> ДНК	

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 240
 ggtgaaaaag ttgcatggtg 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
 aggagaggt 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
 agcttgagg cttgaacagt 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 agcttggagg cttgaa	16
<210> 253 <211> 14 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 253 cttggaggct tga	14
<210> 254 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 254 cagcttggag gcttga	16
<210> 255 <211> 14 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 255 gcttggaggc 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	
agcttggagg 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	
cagcttggag 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 ggaggs	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	
cacccaaggc acagcttgga	20

<210> 269	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 269	
saaggcacag 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	
ссаaggсаса gcttgг	16
<210> 272	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 272	
агссасссаа ggcacagctt	20
<210> 273	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 273	
сааагссасс сааggcacag	20
<210> 274	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	

<400> 274 ссссаагсс ассааггса	20
<210> 275 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 275 атгссссааа гссасссааг	20
<210> 276 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 276 тсccatгсссс ааагссассс	20
<210> 277 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 277 атгтсccatгс сссаагсса	20
<210> 278 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 278 сtссaaattсc ttтata	16
<210> 279 <211> 14 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 279 ссaaattсtt ttata	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 sagaaggсаа 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
 tgcgaatcca cact 14

 <210> 288
 <211> 14
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 288
 gtgcgaatcc 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 gaggttc 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	
gcgaggcgag ggagtt	16
<210> 293	
<211> 14	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 293	
gaggcgaggg 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 gscgaggsag ggaag	14
<210> 298 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 298 tctgscgaggs gagga	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 tgttccsaag aatatggtga	20
<210> 302 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 302 tcccaagaat atggtg	16
<210> 303 <211> 16 <212> ДНК	

<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 303 ttcccaagaa tatggt	16
<210> 304	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 304 gttcccaaga atatgg	16
<210> 305	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 305 tggtcccaag aatatg	16
<210> 306	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 306 ttgttcccaa gaatat	16
<210> 307	
<211> 14	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 307 tggtcccaag 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
 csaaaccttc ggaacgaaa 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	
<400> 315 cgacgcggcg attgag	16
<210> 316 <211> 24 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Зонд	
<400> 316 aagaactccc tcgcctcgca gacg	24
<210> 317 <211> 21 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Праймер	
<400> 317 ccgacsttga ggcatacttc a	21
<210> 318 <211> 27 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Праймер	
<400> 318 aatattatgcc tacagcctcc tagtaca	27
<210> 319 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Зонд	
<400> 319 ttaaagactg ggaggagtgtg	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
 tgcagagttt ggtgaaaggt 20

<210> 325
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 325
 tcttgagag ttgtgaaa 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
 ctcaactctgg gatcttgcag 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
 tacaggcctc tcactctggg 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 acaggcctct 20

 <210> 336
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 336
 ccagcaggga aatacaggcc 20

 <210> 337
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 337 ссассасгасг ггааатаасг	20
<210> 338 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 338 гагссассасг сaggaaata	20
<210> 339 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 339 сtgгагссас сасгaggaa	20
<210> 340 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 340 асtgгагсса ссасгaggga	20
<210> 341 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 341 аасtgгагсс асасгaggg	20
<210> 342 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 342 tgaасtgгаг ссассасгасг	20
<210> 343 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 343
 ctgaactgga gссассасга 20

<210> 344
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 344
 tcctgaactg gagссассасг 20

<210> 345
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 345
 ctctgaact gгагссасса 20

<210> 346
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 346
 tgctcctgaa ctggagссас 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 gtagtcgga	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 aagggagagg	20
<210> 361 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 361 gaagattgac gataagggag	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
 aggggtcccca atcctcgaga 20
 <210> 368
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 368
 cgcaggggtcc ccaatcctcg 20
 <210> 369
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 369
 cagcgcaggg tccccaatcc 20
 <210> 370
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 370
 gttcagcgca ggggtcccca 20
 <210> 371
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 371
 catgttcagc gcaggggtccc 20

<210> 372
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 372
 ctccatgttc agcgcagggt 20

 <210> 373
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 373
 gttctccatg ttcagcgcag 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 cgcctgtaac acgagaaggg	20
<210> 382 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 382 ccccgcctgt aacacgaga	20
<210> 383 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 383
 aaaccccgcc tgtaacacga 20

<210> 384
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 384
 aaaaccccgcc ctgtaacacg 20

<210> 385
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 385
 gaaaaacccc gcctgtaaca 20

<210> 386
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 386
 agaaaaacccc cgcctgtaac 20

<210> 387
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 387
 caagaaaaac cccgcctgta 20

<210> 388
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 388
 caacaagaaa aaccccgccct 20

<210> 389
 <211> 20

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	389	
	tcaасаагаа ааасссгсс	20
<210>	390	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	390	
	tgtсаасааг ааааасссг	20
<210>	391	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	391	
	ttgtсаасаа гааааассс	20
<210>	392	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	392	
	tcttgtсаас аагаааасс	20
<210>	393	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	393	
	gattcttgtc аасаагаааа	20
<210>	394	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	394	
	gaggattctt gtcaасаага	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
 cgggtattgtg 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 ctctgcggtg	20
<210> 403 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 403 ссасгagtct agactctgсg	20
<210> 404 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 404 ассасgagtc tagactctgc	20
<210> 405 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 405 ссассасgag tctagactct	20
<210> 406 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 406
 tccaccacga gtctagactc 20

 <210> 407
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 407
 agtccaccac 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
 agttccscst 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 ccccctagaa 20

 <210> 417
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 417

acacacggta gttcccccta	20
<210> 418	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 418	
aagacacacg gtagttcccc	20
<210> 419	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 419	
gccaagacac acggtagttc	20
<210> 420	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 420	
ttggccaaga cacacsggtag	20
<210> 421	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 421	
tttggccaag acacacggta	20
<210> 422	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 422	
ttttggccaagacacacsggt	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 tgcgattttt 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 tttggccaag	20
<210> 428 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 428 gggactgcga attttggcca	20
<210> 429 <211> 20 <212> ДНК	

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 429
 gtgagtgatt ggaggttggg 20
 <210> 430
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 430
 ttggtgagtg attggagggtt 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 tggtgagtga 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
 аассaggaca 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
 cgcagacaca 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
 gagggcatagc 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 ааgаtgаggс	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 саgааgаасс аасааgааgа	20
<210> 466 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 466 gtссаgааgа ассаасааgа	20
<210> 467 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 467 аtgаtссаgа аgаассааса	20
<210> 468 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 468 ttgаtgаtgсс аgааgаасса	20
<210> 469 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 469
 accttgatag tccagaaga 20

 <210> 470
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 470
 cataccttga tagtccaga 20

 <210> 471
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 471
 caacatacct tgatagtcca 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
 асааасgggc аасатаcctt 20

 <210> 476
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 476
 gасааасggg саасатаcct 20

 <210> 477
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 477
 aggасааасg ggсаасатаc 20

 <210> 478
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 478
 tagaggасаа асgggсааса 20

 <210> 479
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 479
 аатtagagga сааасgggса 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 ggtggttgag gatcctgga	20
<210> 488 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 488 gctggtggtt gaggatcctg	20
<210> 489 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 489 cgtgctggtg 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
 gcagggttcgg catggtcccg 20
 <210> 496
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 496
 catgcagggtt cggcatggtc 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
 agtagtcatg 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
 gggttccttga gcagtagtca 20

 <210> 503
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 503
 agagggttcct tgagcagtag 20

<210> 504
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 504
 catagagggtt 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 atagagggttc 20

<210> 508
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 508
 acaggagggga 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 gagggataga 20

<210> 511
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 511
 ggtacagcaa caggagggat 20

<210> 512
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 512
 tttggtacag caacaggagg 20

<210> 513
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 513
 aggtttggta 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 ttggtacagc 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 tttccgtccg 20

<210> 521
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 521
 aatacagggtg caatttcggt 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 ttttccgaaa gcccaggatg	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 csgaaagccc	20
<210> 530 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 530 ccataggaat tttccgaaag	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 aggaatttttc 20

 <210> 533
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 533
 ggccctcccat cataggaatt 20

 <210> 534
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 534
 tgaggcccat tcccatagga 20

 <210> 535
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 535
 ggctgaggcc cactcccata 20

 <210> 536
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 536
 acgggctgag gccctcccat 20

 <210> 537
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 537
 gaaacgggct gaggcccat 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

tagtaaactg 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

аасааатggc actagtaaас

20

<210> 550

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 550

гаасааатgg cactagtaаа

20

<210> 551

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 551

сггаасааат ggсactagta

20

<210> 552

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 552

actgaасааа tggсactagt

20

<210> 553

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 553

ссactgaаса аатggсacta

20

<210> 554

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 554

accactgaас ааатggсact

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 tgaacaaatg	20
<210> 557	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 557 ctacgaacca ctgaacaaat	20
<210> 558	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 558 ccctacgaac cactgaacaa	20
<210> 559	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 559 gccctacga ccaactgaaca	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
 ggaaagccct 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 gccaacagt 20

 <210> 566
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 566 catataactg aaagssaaac	20
<210> 567 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 567 atccatataa ctgaaagssa	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
 ccccaatacc acatcatcca 20

<210> 573
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 573
 ggccssaat accacatcat 20

<210> 574
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 574
 cttggccccc aataccacat 20

<210> 575
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 575
 agacttggcc cccaatacca 20

<210> 576
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 576
 tacagacttg gccsssaata 20

<210> 577
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 577
 ctgtacagac ttggccssca 20

<210> 578
 <211> 20

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 578
 atgctgtaca gacttggccc 20

 <210> 579
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 579
 aagatgctgt acagacttgg 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
 attggtaca 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
 caaaaagaaaa ttggtaacag 20

 <210> 592
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 592
 agasaaaaa aaattggtaa 20

 <210> 593
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 593
 saaagaaaa agaaaattgg 20

 <210> 594
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 594
 асссаагас аааааааат 20

 <210> 595
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 595
 tataccsaaa 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 ccsaaagaca 20

 <210> 598
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 598
 gttttaaattg ataccsaaag 20

 <210> 599
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 599
 gggtttaaatt tataccsaaa 20

 <210> 600
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 600
 ggggtttaaatt gtataccsaa 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
 tgttagggtt taaatgtata 20

 <210> 604
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 604
 ttttgtagg gtttaaattgt 20

 <210> 605
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 605
 aacccatct ctttgttttg 20

 <210> 606
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 606

agtaacccca tctctttggt	20
<210> 607	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 607	
gagagtaacc ccatctcttt	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

аасссатааа аттсгагаг

20

<210> 613

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 613

сатааасссат ааааттсга

20

<210> 614

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 614

тгасатаасс сатааааттс

20

<210> 615

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 615

саатгасата асссатаааа

20

<210> 616

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 616

ттссаатгас атааасссата

20

<210> 617

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 617

аааттссаат гасатаассс

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
 acccataact 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
 gcaaggaccs 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 ttcttgtggc 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 aaacattcctt tgatttttttg	20
<210> 630 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 630 cтаааacatt ctttgatttt	20
<210> 631 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 631 tttctaaaac attcctttgat	20
<210> 632 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 632 agtttttctaa aacattccttt	20
<210> 633 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 633 ggaagttttc таааacattc	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 tgttaatagg 20

<210> 640
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 640
 caatcaatag gcctgttaat 20

<210> 641
 <211> 20

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 641
 ttccaatcaa taggcctggt 20

 <210> 642
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 642
 actttccaat caataggcct 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
 cgttgacata ctttccaatc 20

 <210> 646
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 646
 cccaaaagac ccacaattcg 20

<210> 647
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 647
 aaasscaaaa gassasaat 20

 <210> 648
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 648
 gcaaaasssa aaagassac 20

 <210> 649
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 649
 gcaagcaaaac ssaagaacac 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 acaagggcat taacgcagga	20
<210> 658 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 658
 catacaaggg 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 caagggcatt 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
 attgaataca 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
 aagtgaaagc ctgcttagat 20

 <210> 669
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 669

agaaagtgaag agcctgctta	20
<210> 670	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 670	
gcgagaaagt 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 gaaagtgaag	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 agttggcgag 20
 <210> 676
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 676
 gaaaggcctt gtaagttggc 20
 <210> 677
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 677
 acagaaaggc cttgtaagtt 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 aaaggccttg 20
 <210> 680
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 680
 attgtttaca cagaaaggcc 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 tttacacaga 20
 <210> 683
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 683
 gggttcaggta ttgtttacac 20
 <210> 684
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 684
 aaagggttcag gtattgttta 20
 <210> 685
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 685
 ggtaaagggtt caggtattgt 20
 <210> 686
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 686
 tggccgttgc cgggcaacgg 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 cggtgccggg 20

 <210> 689
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 689
 gcacagacct ggccggtgcc 20

 <210> 690
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 690
 ttggcacaga cctggccggt 20

 <210> 691
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 691
 cacttggsac agacstggcc 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 caaacacttg gcacagacst	20
<210> 694 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 694 agcaaacact 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 ассаагсссс агссагтггг	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 agcccccagcc 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 ccatgacca 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
 aaggttccac gcacgcgctg 20

 <210> 708
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 708
 gaaaaggttc cacgcacgscg 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
 atcggsagag gacccgaaaa 20

 <210> 714
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 714
 tggatcggca 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
 gcaaaaacaag cggctaggag 20

 <210> 728
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 728
 agcaaaaaca gscggctagga 20

 <210> 729
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 729
 scagcaaaaac aagcggctag 20

 <210> 730
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 730
 gscagcaaaa caagcggcta 20

 <210> 731
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 731
 ctgscagcaa aacaagcggc 20

 <210> 732
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 732

gctgctgagca aaacaagcgg	20
<210> 733	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 733	
ctgctgctgag caaaacaagc	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 tgctgagcaaa	20
<210> 736	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 736	
gctccagacc tgctgctgagc	20
<210> 737	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 737	
tttgctccag acctgctgctg	20
<210> 738	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 738

atgttttgctc cagacctgct

20

<210> 739

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 739

ataatgtttg ctccagacst

20

<210> 740

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 740

ccgataatgt ttgctccaga

20

<210> 741

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 741

gtcccgataa tgtttgctcc

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

ttatcagtcc cgataatggt

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 cagtcscgat 20
 <210> 746
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 746
 acaacagagt tatcagtcsc 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
 gagaggaca cagagttatc 20
 <210> 749
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 749
 cgggagagga caacagagtt 20

<210> 750
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 750
 ttgcgggaga ggасаасага 20

 <210> 751
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 751
 tatttgсggg agaggасаас 20

 <210> 752
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 752
 gtatatттgc gggagaggас 20

 <210> 753
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 753
 gatgtatatt tgсgggagag 20

 <210> 754
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 754
 tacgatgtat атттgcggga 20

 <210> 755
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 755 ggatac gatg tatatttgcg	20
<210> 756 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 756 catggatac g atgtatatatt	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 gatac gatgt	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
 gcacagccta gcagccatgg 20

<210> 762
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 762
 gcagcacagc ctacagccsa 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
 ccgcgcagga tccagttggc 20

 <210> 769
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 769
 gtcccgcgca ggatccagtt 20

 <210> 770
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 770
 agcgaccccc agaagggtcg 20

 <210> 771
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 771
 csaagcgacc ccgaagaagg 20

 <210> 772
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 772
 gtccsaagcg accccgagaa 20

<210> 773
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 773
 agagtcccaa gсgacсссga 20

 <210> 774
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 774
 gagagagtcc caagсgacсс 20

 <210> 775
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 775
 gacgagagag tсссаagсga 20

 <210> 776
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 776
 гаассгсaga сggагаaggg 20

 <210> 777
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 777
 cggtcggaac gсcagacсga 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 cgtgggtcggc cggaacggca	20
<210> 780 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 780 ccccgtggtc ggtcggaaacg	20
<210> 781 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 781 gcgccccgtg gtcggtcggc	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 cgtggtcggc	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 ccccggtggtc 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
 cacggtccgg 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	
agtgcacacg 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 agtgcacacg

20

<210> 802

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 802

aggtgaagcg aagtgcacac

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

cagaggtgaa gsgaagtgca

20

<210> 806

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 806

tgcagaggtg 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	
acggtggtct 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 cttgggсаас

20

<210> 814

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 814

tccttatgtaa gaccttgggc

20

<210> 815

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 815

tcctcttatg taagaccttg

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

сааgagtcct 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 agagagtcса 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 tctttgaagt 20

<210> 831
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 831
 tttaacaaa cagtctttga 20

<210> 832
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 832
 gtctttaaac aaacagtctt 20

<210> 833
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 833
 ccagtcttta aacaacagt 20

<210> 834
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 834
 ctcccagtct ttaacaaa 20

<210> 835
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 835
 ctctccag tctttaaca 20

<210> 836
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 836
 caactcctcc cagtctttaa 20

<210> 837
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 837
 cccsaactcc tcccagtcctt 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
 ctctctcccc aactcctccc 20

<210> 840
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 840
 aatctcctcc cccaactcct 20

<210> 841
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 841
 tctaattctcc tccccaact 20

<210> 842
 <211> 20

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 842
 taatctaatac tcctccssca 20

 <210> 843
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 843
 ctttaatacta 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 aatctaatact 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 acaaagacst 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 tgcgcagacc aatttatgcc	20
<210> 859 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 859
 tgggtgcgag accaatttat 20

 <210> 860
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 860
 tgctgggtgcg cagaccaatt 20

 <210> 861
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 861
 tgggtgctggt gcgcagacca 20

 <210> 862
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 862
 gcatgggtgct ggtgcgcaga 20

 <210> 863
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 863
 gttgcatggt gctgggtgcgc 20

 <210> 864
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 864
 aaaagttgca tgggtgctggt 20

 <210> 865

<211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 865
 tgaaaaagtt gcatggtgct 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
 attaggsaga 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 agaggtgaaa	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	
ttggaggcctt gaacagtagg	20
<210> 883	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 883	
cagcttggag gcttgaacag	20
<210> 884	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 884	
ccsaaggcac agcttggagg	20
<210> 885	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 885	
ссасссаagg cacagcttgg	20
<210> 886	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 886	
aagссассса aggcacagct	20
<210> 887	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 887	
ссaaagссac cсаaggсаса	20

<210> 888
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 888
 gssssaagc sassaagcc 20

 <210> 889
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 889
 catgsssaagcc 20

 <210> 890
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 890
 gtccatgccc saagccacc 20

 <210> 891
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 891
 gatgtccatg csssaagcc 20

 <210> 892
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 892
 gtcgatgtcc atgsssaag 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 tttataagggtc gatgtccca	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 gtcctaaatt 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
 caaaaacgag 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
 aggaagaag 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 gagggcggtat ctagaagatc	20
<210> 918 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 918 gctgagggcgg 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 cgatacacag ctgagggcgt	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 gatacacagc 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 gaggtgaaca	20
<210> 937	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 937	
agtgcagtat 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

tgcttgagtg cagtatggtg

20

<210> 940

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 940

gcttgctga 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 cttgcctgag

20

<210> 944

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 944

cagcaaagaa ttgcttgctt

20

<210> 945

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 945
 ccccgagcaaa 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 cccagcaaaag 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 gttcccccca 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
 acccaggtag ctagagtcac 20

 <210> 955
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 955
 cccacccagg tagctagagt 20

 <210> 956
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 956 acacccacccc aggtagctag	20
<210> 957 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 957 ttaacacccca 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 caccacccca	20
<210> 960 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 960 tcttccaaat taacacccac	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 cttccaaatt 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 ctaggctctct 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
 ttagtggtga cataactgac 20

 <210> 975
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 975
 atattagtgt 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
 tttaggccca tattagtgtt 20

 <210> 979
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 979 aacttttaggc 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 tgcctgaact ttaggcccat	20
<210> 982 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 982 agttgcctga actttaggcc	20
<210> 983 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 983 aagagttgcc tgaactttag	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
 аассасаага gttgcctgaa 20

 <210> 986
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 986
 tgaaассаса agagttgcct 20

 <210> 987
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 987
 atgtgaaасс асааgagttg 20

 <210> 988
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 988
 gaaatgtgaa ассасааgag 20

 <210> 989
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 989
 сааgaaatgt gaaассасаа 20

 <210> 990
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 990
 агасааgaaa tgtgaaасса 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
 csaagagtga gacaagaat 20

 <210> 994
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 994
 cttcscagaag 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 ctcttccaaa	20
<210> 999	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 999	
tctataacgg tttctcttcc	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 ctataacggt	20
<210> 1003	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1003 gacaccaaact 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 acaccaaata	20
<210> 1007	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1007 cacactccga aagacaccaa	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 ctccgaaga 20
 <210> 1010
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 1010
 gtgcgaatcc acactccga 20
 <210> 1011
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 1011
 ggagtgcga 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 tgccaatcca 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
 tttggtggtc 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 taggataggg	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
 cgaggaggatt cttcttctag 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
 cttctgac 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
 tcccagatt gagatcttct 20

 <210> 1041
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1041
 gggtcccgag attgagatct 20

 <210> 1042
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1042 tgagggtccc gagattgaga	20
<210> 1043 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1043 cattgagggt 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 attgagggttc	20
<210> 1047 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1047 aaggaatact 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 csaaggaata 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 atgagtccaa 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 gttcccccacc 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

aataaagacc 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 agtagaaga	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 tccaatgagg attaaagaca	20
<210> 1071 <211> 20 <212> ДНК	

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 1071
 ttttccaatg aggattaaag 20
 <210> 1072
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 1072
 gtgtttttcca 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 tgtttttcaa 20
 <210> 1076
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид
 <400> 1076
 taggaaaaga tggtgttttc 20

<210> 1077
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1077
 tattaggaag agatggtggt 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 aggaagat 20

 <210> 1080
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1080
 gtaaatgtat attaggaag 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 cttgggtgtaa atgtatatatta	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 gtgtaaattgt	20
<210> 1085 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1085 tgataatgtc ttggtgtaaa	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 atTTTTTgat aatgtcttgg	20
<210> 1088 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1088
 cacattttttt gataatgtct 20

<210> 1089
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1089
 gttcacattt tttgataatg 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
 caaactgttc acatttttttg 20

<210> 1092
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1092
 ctacaaactg ttcacatttt 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 taaaaactgt 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
 ttctttttctc 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
 gataaaacst 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
 ccttttgata aaacctagca 20

<210> 1115
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1115
 taacctttgg ataaaacsta 20

<210> 1116
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1116
 tggtaacctt tggataaaac 20

<210> 1117

<211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1117
 atttggtaac ctttggataa 20

 <210> 1118
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1118
 aatatttggt 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 tttggaacc 20

 <210> 1121
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1121
 ccaatggtaa atatttggtgta 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 tggtaaatat	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	
taataccctt atccaatggt	20
<210> 1126	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1126	
gtttaatacc cttatccaat	20
<210> 1127	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1127	
aaggtttaat acccttatcc	20
<210> 1128	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1128

aataagggtt 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 ataagggtta

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 tttggaagta atgattaact	20

<210> 1140
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1140
 tagtttgga gtaatgatta 20

 <210> 1141
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1141
 gtctagtttg gaagtaatga 20

 <210> 1142
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1142
 agtgtctagt ttggaagtaa 20

 <210> 1143
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1143
 aatagtgtct agtttggaag 20

 <210> 1144
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1144
 gtaaatagtg tctagtttgg 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 taaatagttg	20
<210> 1148 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1148 tccatagagt gtgtaaatag	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
 taccgcgctt ccatagagtg 20

<210> 1152
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1152
 atataccgcg 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 accgcgcttc 20

<210> 1155
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1155
 tcttatataa tataccgcgc 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
 gtgttggttc tctcttatat 20

 <210> 1160
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1160
 tatgtgttgt ttctctctta 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
 tgaccsaca aatgaggcgc 20

<210> 1163
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1163
 tgggtgaccca 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 gaccsacaaa 20

 <210> 1166
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1166
 ccaagaatat ggtgaccsac 20

 <210> 1167
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1167
 ttcccaagaa tatggtgacc 20

 <210> 1168
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1168 ttgttcccaa gaatatggtg	20
<210> 1169 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1169 atcttggtcc caagaatatg	20
<210> 1170 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1170 tagatcttgt tccsaagaat	20
<210> 1171 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1171 ctgtagatct tgttccsaag	20
<210> 1172 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1172 atgctgtaga tcttggtccc	20
<210> 1173 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1173 cccatgctgt agatcttggt	20
<210> 1174 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1174
 tgcccatgc tgtagatcctt 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 gccccatgct 20

<210> 1178
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1178
 gtggaaagat tctgccccat 20

<210> 1179
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1179
 ctggtggaaa gattctgccc 20

<210> 1180

<211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1180
 ttgctggtgg aaagattctg 20

 <210> 1181
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1181
 ggattgctgg tggaagatt 20

 <210> 1182
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1182
 agaggattgc tgggtgaaag 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
 aatccsagag 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 atccagagg	20
<210> 1188	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1188	
tggtcgggaa agaatccag	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 csaactggtg

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 gctgtgtttg 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 ctgtgtttgc	20

<210> 1203
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1203
 caatctggat ttgctgtggt 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
 aagtcccaat 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 agtcccaatc	20
<210> 1209 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1209 ttgttgggat tgaagtccca	20
<210> 1210 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1210 tccttggttg 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 caggtgtcct tggtgggatt	20
<210> 1213 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1213 ggccaggtgt ccttggtggg	20
<210> 1214 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1214
 tctggccagg tgccttggt 20

<210> 1215
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1215
 cagctcctac cttgttggtg 20

<210> 1216
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1216
 ctccagctcc taccttggtg 20

<210> 1217
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1217
 atgctccagc tcctaccttg 20

<210> 1218
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1218
 cgaatgctcc 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
 ccagcccgaa 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
 tgaaacccag cccgaatgct 20

 <210> 1223
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1223
 gggtgaaacc cagcccgaa 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
 ассссааааг gcctccgtgc 20

 <210> 1227
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1227
 тссассссаа аaggcctccg 20

 <210> 1228
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1228
 ggctccассс саааaggcct 20

 <210> 1229
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1229
 gagggctсса ссссаааagg 20

 <210> 1230
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1230
 cctgagggt ссассссааа 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 tagccctga 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
 caggagcggt 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 aggagcgga 20

 <210> 1248
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1248

gattgggtgga 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

tcaaaggctg agacagcggg

20

<210> 1258

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1258

ttctcaaagg tggaacagc

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
 gagtggtttct 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 agtggtttctc 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 aaggttggtgg aattccactg	20
<210> 1272 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1272 tgaaaggttg 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 ctcggtggtg acttctctca attttctagg gg	42
<210> 1275 <211> 26 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1275 tggatgtgtc tgcggcgttt tatcat	26
<210> 1276 <211> 27 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1276 catcctgctg ctagcctca tcttctt	27
<210> 1277 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	

<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	1277	
	caaggatatgt tgcccggt	17
<210>	1278	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	1278	
	tgtattccca 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 tttagcgcg 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 tccctcgcct 20

 <210> 1286
 <211> 159
 <212> ДНК
 <213> Hepatitis B virus

 <400> 1286
 ccagcaaate cgcctcctgc ctccaccaat cgcagacag gaaggcagcc taccocgctg 60
 tctccacctt tgagaaacac tcacccctcag gccatgcagt ggaattccac aacctttcac 120
 caaactctgc aagatcccag agtgagagge ctgtatttc 159

 <210> 1287
 <211> 37
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1287
 tggctcagtt tactagtgcc atttggttcag 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 atcggsa	17
<210> 1296 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1296 ccgcagtatg gatcggs	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 tgсacac 17

 <210> 1307
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1307
 gtgaagcgaа gtгсacа 17

 <210> 1308
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1308
 ggtgaagcga agtgсac 17

 <210> 1309
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1309
 aggtgaagcg аagtгсa 17

 <210> 1310
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1310
 gaggtgaagc gaagtгс 17

 <210> 1311
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1311
 agaggtgaag cgaagtг 17

<210> 1312
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1312
 cagaggtgaa gсgaagt 17

 <210> 1313
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1313
 gcagaggtga агсгааg 17

 <210> 1314
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1314
 tgcagaggtg аагсгаа 17

 <210> 1315
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1315
 gtgcagaggt гаагсга 17

 <210> 1316
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 1316
 cgtgcagagg tгаагсg 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 tggagccacc agcagg	16
<210> 1319 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1319 ctggagccac 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	
gtgaagcga gtgcac	16
<210> 1339	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1339	
ggtgaagcga 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 cagaggtgaa gсgaag	16
<210> 1344 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1344 gcagaggtga агсгаа	16
<210> 1345 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1345 tgcagaggtg aagсga	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 gtgaagcga	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 ctcggtgtgg 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 tactgcggaа ctсct	25
<210> 1362	
<211> 18	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1362	
cttttttcacc 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 caaattggcac 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 aacaatggc actagt	16
<210> 1368 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1368 gaacaatgg cactag	16
<210> 1369 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1369 tgaacaatg gcacta	16
<210> 1370 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1370 ctgaacaaat ggcast	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	
	caactgaacaaa atggca	16
<210>	1373	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	1373	
	cctgatgtga tggtctccat g	21
<210>	1374	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	1374	
	aaacgscgca gacacatcca	20
<210>	1375	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	1375	
	gataaaacgc gcagacasa	20
<210>	1376	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	1376	
	atgataaaac gccgacasa	20
<210>	1377	

<211> 19	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1377	
сacccaaggc 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	
ссааagссac ссаagg	16
<210> 1381	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 1381	
саaattcttt ataagggtcg a	21

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеоснований, состоящую из любой из последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 226, 17, 50, 224, 722, 807, 1327, 1340 и 1379, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит

сегмент гэта, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнауклеозидную связь.

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнауклеозидную связь.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтиловую группу.

5. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что по меньшей мере один модифицированный сахар содержит бициклический сахар.

6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что по меньшей мере один нуклеозид содержит одно модифицированное нуклеоснование.

7. Соединение по п.6, отличающееся тем, что модифицированное нуклеоснование представляет собой 5-метилцитозин.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 226, и содержит

сегмент гэта, состоящий из десяти 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', и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар, причем каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 17, и содержит

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', при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар, при этом каждая межнауклеозидная связь одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 50, и содержит

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', при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар; при этом каждая межнауклеозидная связь одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований 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;

сегмент крыла 3', состоящий из 4 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотионатную связь, и при этом каждый цитозин одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

17. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что соединение состоит из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, при этом композиция способна ингибировать экспрессию мРНК HBV.

19. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у субъекта, где 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.

20. Применение композиции по п.18 для производства лекарственного средства для лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у субъекта, где 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.

21. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для снижения уровней HBsAG у субъекта, инфицированного HBV.

22. Применение композиции по п.18 для производства лекарственного средства для снижения уровней HBsAG у субъекта, инфицированного HBV.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
