

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **201690582** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2016.07.29

(51) Int. Cl. *A61K 48/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.09.12

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ФАКТОРА В КОМПЛЕМЕНТА**

(31) 61/877,624

(32) 2013.09.13

(33) US

(86) PCT/US2014/055458

(87) WO 2015/038939 2015.03.19

(88) 2015.07.02

(71) Заявитель:
ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Гроссман Тамар Р., Маккалеб Майкл
Л., Уатт Эндрю Т., Фрэйер Сьюзан М.**
(US)

(74) Представитель:
**Карпенко О.Ю., Лыу Т.Н., Угрюмов
В.М., Дементьев В.Н., Глухарёва
А.О., Клюкин В.А., Строкова О.В.,
Христофоров А.А. (RU)**

(57) В настоящих вариантах реализации предложены способы, соединения и композиции для лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, путем введения субъекту ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB).

A1

201690582

201690582

A1

МОДУЛЯТОРЫ ФАКТОРА В КОМПЛЕМЕНТА

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подана вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Указанный перечень последовательностей предоставлен в виде файла под названием BIOL0183WOSEQ_ST25.txt, созданного 11 сентября 2014 года, размер которого составляет 225 kb. Информация, содержащаяся в перечне последовательностей в электронном формате, включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

В настоящих вариантах реализации предложены способы, соединения и композиции для лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, путем введения субъекту ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB).

Уровень техники

Система комплемента представляет собой часть врожденной иммунной системы хозяина, вовлеченную в лизис чужеродных клеток, усиление фагоцитоза антигенов, агрегацию антигеннесущих агентов и привлечение макрофагов и нейтрофилов. Система комплемента подразделяется на три пути активации - классический, лектиновый и альтернативный пути - которые сходятся к компоненту C3 с образованием ферментного комплекса, известного как C3-конвертаза, который расщепляет C3 на C3a и C3b. C3b связывается с C3-конвертазой, опосредуемой CFB, и приводит к образованию C5-конвертазы, которая расщепляет C5 на C5a и C5b, который инициирует путь формирования мембраноатакующего комплекса, приводящий к формированию мембраноатакующего комплекса (MAC), содержащего компоненты C5b, C6, C7, C8 и C9. Указанный мембраноатакующий комплекс (MAC) образует трансмембранные каналы и разрушает фосфолипидный бислой целевых клеток, приводя к их лизису.

В гомеостатическом состоянии альтернативный путь является непрерывно активированным на низком «холостом» уровне вследствие активации альтернативного пути спонтанным гидролизом C3 и образованием C3b, который генерирует C5-конвертазу.

Краткое описание изобретения

Система комплемента опосредует врожденный иммунитет и играет важную роль в нормальной воспалительной реакции на повреждение, но ее дисрегуляция может приводить к тяжелому повреждению. Активация альтернативного пути активации комплемента на уровне выше конститутивного «холостого» уровня может приводить к неограниченной гиперактивности и проявляться в виде заболеваний, связанных с дисрегуляцией комплемента.

Некоторые варианты реализации, представленные в настоящем документе, относятся к способам лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, у субъекта путем введения ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB). Некоторые варианты реализации, представленные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования экспрессии CFB у субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, путем введения указанному субъекту CFB-специфичного ингибитора. В некоторых вариантах реализации способ уменьшения или ингибирования накопления отложений C3 в глазу субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включает введение указанному субъекту CFB-специфичного ингибитора. В некоторых вариантах реализации способ уменьшения или ингибирования накопления отложений C3 в почке субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включает введение указанному субъекту CFB-специфичного ингибитора.

Подробное описание изобретения

Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и следующее подробное описание носят лишь иллюстративный и поясняющий характер, и не ограничивают заявленное изобретение. В настоящем описании использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. В настоящем описании использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Более того, употребление термина «включающий (содержащий)», а также других форм, таких как «включает (содержит)» и «включенный (содержащийся)», не является ограничивающим. Кроме того, такие термины, как «элемент» или «компонент», включают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, содержащие больше одной субъединицы, если специально не указано иное.

В настоящем описании заголовки разделов приведены только для целей организации и не ограничивают описанный объект изобретения. Содержание всех документов или частей документов, приведенных в настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь ими, патенты, заявки на патент, статьи, книги и монографии, явным образом включено в настоящее описание посредством ссылки в отношении частей, а также полного документа, рассмотренного в настоящем описании.

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения:

Термин «2'-О-метоксиэтил» (также 2'-МОЕ и 2'-O(CH₂)₂-OCH₃) относится к О-метоксиэтильной модификации в положении 2' фуранозного кольца. 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар представляет собой модифицированный сахар.

Термин «2'-МОЕ-нуклеозид» (также 2'-О-метоксиэтилнуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ-модифицированную сахарную группу.

Термин «2'-замещенный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий заместитель в 2'-положении фуранозильного кольца, отличный от Н или ОН. В некоторых вариантах реализации 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с модификациями бициклических сахаров.

Термин «3'-целевой сайт» относится к нуклеотиду целевой нуклеиновой кислоты, который комплементарен самому крайнему нуклеотиду с 3'-конца конкретного антисмыслового соединения.

Термин «5'-целевой сайт» относится к нуклеотиду целевой нуклеиновой кислоты, который комплементарен самому крайнему нуклеотиду с 5'-конца конкретного антисмыслового соединения.

Термин «5-метилцитозин» означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в положении 5. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное нуклеотидное основание.

Термин «приблизительно» означает в пределах $\pm 10\%$ от значения. Например, если сказано, что «соединения осуществляли по меньшей мере приблизительно 70% ингибирование CFB», подразумевается, что ингибирование уровней CFB происходило в пределах диапазона от 60% до 80%.

Термин «введение» или «осуществление введения» относится к путям введения антисмыслового соединения, предложенного согласно настоящему изобретению, субъекту для выполнения предполагаемой функции. Пример пути введения, который может быть использован, включает, но не ограничивается им, парентеральное введение, такое как подкожная, внутривенная или внутримышечная инъекция или инфузия.

Термин «облегчение» относится к уменьшению по меньшей мере одного показателя, признака или симптома ассоциированного заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах реализации облегчение включает отсрочивание или замедление прогрессирования одного или более показателей состояния или заболевания.

5 Тяжесть показателей может быть определена по субъективным или объективным критериям, которые известны специалисту в данной области техники.

Термин «животное» относится к животному, относящемуся к человеку или не относящемуся к человеку, включая, но не ограничиваясь ими, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, свиней и нечеловекообразных приматов, включая, но не ограничиваясь ими, обезьян и шимпанзе.

Термин «антисмысловая активность» означает любую детектируемую или измеримую активность, свойственную гибридизации антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах реализации антисмысловая активность представляет собой снижение количества или уровня экспрессии целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой.

Термин «антисмысловое соединение» означает олигомерное соединение, которое способно гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой путем образования водородных связей. Примеры антисмысловых соединений включают одноцепочечные и двухцепочечные соединения, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, малые интерферирующие РНК (siРНК), короткие шпилечные РНК (shРНК), одноцепочечные РНК (ssРНК) и соединения на основе степени занятости (occupancy-based compound).

Термин «антисмысловое ингибирование» означает снижение уровней целевой нуклеиновой кислоты в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного целевой нуклеиновой кислоте, по сравнению с уровнями целевой нуклеиновой кислоты в отсутствии указанного антисмыслового соединения.

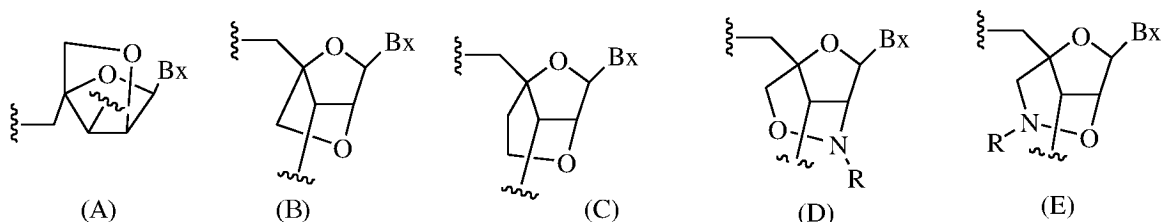
«Антисмысловые механизмы» представляют собой те механизмы, в которые вовлечена гибридизация соединения с целевой нуклеиновой кислотой, при этом результатом или следствием гибридизации является либо распад цели, либо занятость цели с сопутствующей остановкой клеточного механизма, в который вовлечена, например, транскрипция или сплайсинг.

Термин «антисмысловой олигонуклеотид» означает одноцепочечный олигонуклеотид, содержащий последовательностью нуклеотидных оснований, которая обеспечивает гибридизацию с соответствующей областью или сегментом целевой нуклеиновой кислоты.

Термин «комплементарность оснований» относится к способности к точному спариванию нуклеотидных оснований антисмыслового олигонуклеотида с соответствующими нуклеотидными основаниями в целевой нуклеиновой кислоте (т.е. гибридизации), и опосредуется образованием водородных связей по Уотсону-Крику, хугстиновских или обратных хугстиновских водородных связей между соответствующими нуклеотидными основаниями.

Термин «бициклическая сахарная группа» означает модифицированную сахарную группу, содержащую 4-7-членное кольцо (включая, но не ограничиваясь им, фуранозил), содержащее мостик, соединяющий два атома указанного 4-7-членного кольца с образованием второго кольца, в результате чего образуется бициклическая структура. В некоторых вариантах реализации 4-7-членное кольцо представляет собой сахарное кольцо. В некоторых вариантах реализации 4-7-членное кольцо представляет собой фуранозил. В некоторых таких вариантах реализации указанный мостик соединяет 2'-углерод и 4'-углерод фуранозила.

Термин «бициклическая нуклеиновая кислота» или «BNA», или «нуклеозиды BNA» означает мономеры нуклеиновой кислоты, содержащие мостик, соединяющий два атома углерода в 4'- и 2'-положении сахарного звена нуклеозида, тем самым образуя бициклический сахар. Примеры такого бициклического сахара включают, но не ограничиваются ими, (A) α -L-метиленокси (4'-CH₂-O-2')-«закрытую» нуклеиновую кислоту (LNA), (B) β -D-метиленокси (4'-CH₂-O-2')-LNA, (C) этиленокси (4'-(CH₂)₂-O-2')-LNA, (D) аминокси (4'-CH₂-O-N(R)-2')-LNA и (E) оксиамино (4'-CH₂-N(R)-O-2')-LNA, изображенные ниже.



В настоящем описании LNA-соединения включают, но не ограничиваются ими, соединения, содержащие по меньшей мере один мостик между 4'- и 2'-положением сахара, при этом каждый из мостиков независимо содержит 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из -[C(R₁)(R₂)]_n-, -C(R₁)=C(R₂)-, -C(R₁)=N-, -C(=NR₁)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R₁)₂-, -S(=O)_x- и -N(R₁)-, где: x равен 0, 1 или 2; n равен 1, 2, 3 или 4; каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, содержащий заместители C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, содержащий заместители C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, содержащий заместители C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, содержащий заместители C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, содержащий

заместители гетероциклический радикал, гетероарил, содержащий заместители гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, содержащий заместители C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), содержащий заместители ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁); и каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, содержащий заместители C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, содержащий заместители C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, содержащий заместители C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, содержащий заместители C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)-H), содержащий заместители ацил, гетероциклический радикал, содержащий заместители гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоксил, содержащий заместители C₁-C₁₂ аминоксил или защитную группу.

Примеры групп, образующих мостик 4'-2', включенных в определение LNA, включают, но не ограничиваются ими, одну из формул: $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$, $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ или $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$. Кроме того, другие группы, образующие мостик, включенные в определение LNA, представляют собой мостики 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R₁)-2' и 4'-CH₂-N(R₁)-O-2', где каждый R₁ и R₂ независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил.

В определение LNA согласно настоящему изобретению также включены LNA, в которых 2'-гидроксильная группа рибозильного сахарного кольца соединена с 4'-атомом углерода сахарного кольца, образуя таким образом метиленокси (4'-CH₂-O-2')-мостик с образованием бициклической сахарной группы. Мостик может также представлять собой метиленовую (-CH₂-) группу, соединяющую 2'-атом кислорода и 4'-атом углерода, при этом употребляется термин «метиленокси (4'-CH₂-O-2')-LNA». Более того, в случае бициклической сахарной группы, содержащей этиленовую мостиковую группу в данном положении, употребляется термин «этиленокси (4'-CH₂CH₂-O-2')-LNA». В настоящем описании α-L-метиленокси (4'-CH₂-O-2'), изомер метиленокси (4'-CH₂-O-2')-LNA, также включен в определение LNA.

Термин «кэп-структура» или «концевой кэп-фрагмент» означает химические модификации, которые были введены на любом конце антисмыслового соединения.

Термин «сEt» или «конформационно ограниченный этил» означает бициклическую сахарную группу, содержащую мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод, при этом указанный мостик имеет формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2'.

Термин «конформационно ограниченный этил-нуклеозид» (также сEt-нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий бициклическую сахарную группу, содержащую мостик 4'-CH(CH₃)-O-2'.

Термин «фактор В комплемента (CFB)» означает любую нуклеиновую кислоту или

белок CFB. Термин «нуклеиновая кислота CFB» означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую CFB. Например, в некоторых вариантах реализации нуклеиновая кислота CFB включает последовательность ДНК, кодирующую CFB, последовательность РНК, транскрибируемую из ДНК, кодирующей CFB (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), включая не кодирующую белок (т.е. некодирующую) последовательность РНК и последовательность мРНК, кодирующую CFB. Термин «мРНК CFB» означает мРНК, кодирующую белок CFB.

Термин «CFB-специфичный ингибитор» относится к любому агенту, способному специфично ингибировать экспрессию или активность РНК CFB и/или белка CFB на молекулярном уровне. Например, CFB-специфичные ингибиторы включают нуклеиновые кислоты (в том числе антисмысловые соединения), пептиды, антитела, малые молекулы и другие агенты, способные ингибировать экспрессию РНК CFB и/или белка CFB.

Термин «химически отличающаяся область» относится к области антисмыслового соединения, которая в определенной степени химически отличается от другой области этого же антисмыслового соединения. Например, область, содержащая 2'-О-метоксиэтилнуклеотиды, химически отличается от области, содержащей нуклеотиды без 2'-О-метоксиэтильных модификаций.

Термин «химерные антисмысловые соединения» означает антисмысловые соединения, содержащие по меньшей мере две химически отличающихся области, при этом каждая позиция содержит множество субъединиц.

Термин «комплементарность» означает способность образовывать пары между нуклеотидными основаниями первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

Очевидно, что термины «содержать (включать)», «содержит (включает)» и «содержащий (включающий)» предполагают включение указанного этапа или элемента, или группы этапов или элементов, но не исключение любого другого этапа или элемента, или группы этапов или элементов.

Термин «смежные нуклеотидные основания» означает нуклеотидные основания, непосредственно примыкающие друг к другу.

Термин «дезоксирибонуклеотид» означает нуклеотид, содержащий водород в положении 2' сахарной части нуклеотида. Дезоксирибонуклеотиды могут быть модифицированы любым из различных заместителей.

Термин «получение» или «полученный для» относятся к способу получения олигомерного соединения, которое специфично гибридизуется с выбранной молекулой нуклеиновой кислоты.

Термин «эффективное количество» означает количество активного фармацевтического агента, достаточное для достижения желаемого физиологического исхода у индивидуума, нуждающегося в таком агенте. Эффективное количество может варьироваться среди индивидуумов в зависимости от состояния здоровья и физического состояния индивидуума, которого лечат, таксономической группы индивидуумов, которых лечат, состава композиции, оценки состояния у индивидуума и других соответствующих факторов.

Термин «эффективность» означает способность производить желаемый эффект.

Термин «экспрессия» включает все функции, посредством которых кодируемая геном информация превращается в структуры, присутствующие и функционирующие в клетке. Такие структуры включают, но не ограничиваются ими, продукты транскрипции и трансляции.

Термин «полностью комплементарный» или «на 100% комплементарный» означает, что каждое нуклеотидное основание первой нуклеиновой кислоты имеет комплементарное нуклеотидное 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.

Термин «гэпмер (garpmer)» означает химерное антисмысловое соединение, в котором внутренняя область, содержащая множество нуклеозидов, обеспечивающих расщепление РНКазой H, расположена между внешними областями, содержащими один или более нуклеозидов, при этом нуклеозиды, составляющие внутреннюю область, химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, составляющих внешние области. Внутренняя область может называться «гэпом», а внешние области могут называться «крыльями».

Термин «гибридизация» означает отжиг комплементарных молекул нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации комплементарные молекулы нуклеиновой кислоты включают, но не ограничиваются ими, антисмысловое соединение и нуклеиновую кислоту-мишень. В некоторых вариантах реализации комплементарные молекулы нуклеиновой кислоты включают, но не ограничиваются ими, антисмысловой олигонуклеотид и нуклеиновую кислоту-мишень.

Термин «идентификация животного, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, нарушения и/или состояния» означает идентификацию животного, у которого было диагностировано указанное заболевание, нарушение и/или состояние, или идентификацию животного, предрасположенного к

развитию указанного заболевания, нарушения и/или состояния. Такая идентификация может быть осуществлена любым способом, включая оценку анамнеза индивидуума и стандартные клинические тесты или оценки.

5 Термин «непосредственно примыкающий» означает, что между непосредственно примыкающими элементами отсутствуют промежуточные элементы.

Термин «индивидуум» означает относящееся или не относящееся к человеку животное, которое было выбрано для лечения или терапии.

10 Термин «ингибирование экспрессии или активности» относится к снижению, блокаде экспрессии или активности и не обязательно указывает на полное устранение экспрессии или активности.

Термин «межнуклеозидная связь» относится к химической связи между нуклеозидами.

15 «Удлиненные» антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой те антисмысловые олигонуклеотиды, которые содержат один или более дополнительных нуклеозидов относительно антисмыслового олигонуклеотида, описанного в настоящем документе.

Термин «связанный дезоксинуклеозид» означает основание нуклеиновой кислоты (A, G, C, T, U), содержащее в качестве заместителей дезоксирибозу, связанную фосфатным эфиром с образованием нуклеотида.

20 Термин «связанные нуклеозиды» означает примыкающие нуклеозиды, связанные друг с другом межнуклеозидной связью.

25 Термин «несоответствующее» или «некомплементарное нуклеотидное основание» относится к случаю, когда нуклеотидное основание первой нуклеиновой кислоты не способно к спариванию с соответствующим нуклеотидным основанием второй или целевой нуклеиновой кислоты.

Термин «модифицированная межнуклеозидная связь» относится к замещению или любому изменению относительно встречающейся в природе межнуклеозидной связи (т.е. фосфодиэфирной межнуклеозидной связи).

30 Термин «модифицированное нуклеотидное основание» означает любое нуклеотидное основание, отличное от аденина, цитозина, гуанина, тимидина или урацила. Термин «немодифицированное нуклеотидное основание» означает пуриновые основания - аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания - тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

35 Термин «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, независимо содержащий модифицированную сахарную группу и/или модифицированное

нуклеотидное основание.

Термин «модифицированный нуклеотид» означает нуклеотид, независимо содержащий модифицированную сахарную группу, модифицированную межнуклеозидную связь или модифицированное нуклеотидное основание.

5 Термин «модифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеотидное основание.

Термин «модифицированный сахар» означает замещение и/или любое изменение относительно природной сахарной группы.

10 Термин «модуляция» относится к изменению или коррекции признака в клетке, ткани, органе или организме. Например, модуляция мРНК CFB может означать повышение или понижение уровня мРНК CFB и/или белка CFB в клетке, ткани, органе или организме. «Модулятор» осуществляет изменение в клетке, ткани, органе или организме. Например, антисмысловое соединение для CFB может представлять собой
15 модулятор, который уменьшает количество мРНК CFB и/или белка CFB в клетке, ткани, органе или организме.

Термин «мономер» относится к одному звену олигомера. Мономеры включают, но не ограничиваются ими, нуклеозиды и нуклеотиды, будь то встречающиеся в природе или модифицированные.

20 Термин «мотив» означает паттерн немодифицированных и модифицированных нуклеозидов в антисмысловом соединении.

Термин «природная сахарная группа» означает сахарную группу, встречающуюся в ДНК (2'-H) или РНК (2'-ОН).

25 Термин «встречающаяся в природе межнуклеозидная связь» означает 3'-5'-фосфодиэфирную связь.

Термин «некомплементарное нуклеотидное основание» относится к паре нуклеотидных оснований, которые не образуют водородные связи друг с другом или не обеспечивают гибридизацию иным образом.

30 Термин «нуклеиновая кислота» относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Термин «нуклеиновая кислота» включает, но не ограничивается ими, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), одноцепочечные нуклеиновые кислоты и двухцепочечные нуклеиновые кислоты.

Термин «нуклеотидное основание» означает гетероциклическую молекулу, способную спариваться с основанием другой нуклеиновой кислоты.

35 Термин «комплементарность нуклеотидного основания» относится к

нуклеотидному основанию, которое способно спариваться с другим нуклеотидным основанием. Например, в ДНК аденин (А) комплементарен тимину (Т). Например, в РНК аденин (А) комплементарен урацилу (U). В некоторых вариантах реализации термин «комплементарное нуклеотидное основание» относится к нуклеотидному основанию антисмыслового соединения, которое способно спариваться с нуклеотидным основанием целевой нуклеиновой кислоты. Например, если нуклеотидное основание в определенном положении антисмыслового соединения способно образовывать водородные связи с нуклеотидным основанием в определенном положении целевой нуклеиновой кислоты, то положение образования водородных связей между олигонуклеотидом и целевой нуклеиновой кислотой считается комплементарным в данной паре нуклеотидных оснований.

Термин «последовательность нуклеотидных оснований» означает порядок расположения смежных нуклеотидных оснований независимо от какой-либо модификации сахаров, связей и/или нуклеотидных оснований.

Термин «нуклеозид» означает нуклеотидное основание, связанное с сахаром.

Термин «нуклеозидный миметик» включает те структуры, которые используют для замены сахара или сахара и основания, и не обязательно связи в одном или более положениях олигомерного соединения, такие как, например, нуклеозидные миметики, содержащие морфолино, циклогексенил, циклогексил, тетрагидропиранил, бициклические или трициклические миметики сахаров, например, нефуранозные сахарные звенья.

Термин «нуклеотидный миметик» включает те структуры, которые используют для замены нуклеозида и связи в одном или более положениях олигомерного соединения, такие как, например, пептидные нуклеиновые кислоты или морфолиновые олигонуклеотиды (морфолиновые олигонуклеотиды, связанные $-N(H)-C(=O)-O-$ или другой нефосфодиэфирной связью). Термин «заменитель сахара» пересекается с несколько более широким термином «нуклеозидный миметик», но указывает только на замену сахарного звена (фуранозного кольца). В настоящем описании тетрагидропиранильные кольца иллюстрируют пример заменителя сахара, в котором фуранозная сахарная группа была заменена тетрагидропиранильной кольцевой системой.

Термин «миметик» относится к группам, которые заменяют сахар, нуклеотидное основание и/или межнуклеозидную связь. Как правило, миметик используют вместо сахара или комбинации сахар-межнуклеозидная связь, а нуклеотидное основание сохраняют для гибридизации с выбранной целью.

Термин «нуклеотид» означает нуклеозид, содержащий фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарной частью нуклеозида.

Термин «олигомерное соединение» означает полимер из связанных мономерных субъединиц, способный гибридизоваться по меньшей мере с областью молекулы нуклеиновой кислоты.

5 Термин «олигонуклеозид» означает олигонуклеотид, в котором межнуклеозидные связи не содержат атом фосфора.

Термин «олигонуклеотид» означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых независимо друг от друга может быть модифицированным или немодифицированным.

10 Термин «парентеральное введение» означает введение посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, интраперитонеальное введение или интракраниальное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

15 Термин «фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, подходящую для введения индивидууму. Например, фармацевтическая композиция может содержать одно или более активных фармацевтических агентов и стерильный водный раствор.

20 Термин «фармацевтически приемлемые соли» означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, т.е. соли, которые сохраняют желаемую биологическую активность исходного олигонуклеотида и не оказывают каких-либо нежелательных токсических эффектов.

Термин «фосфоротиоатная связь» означает связь между нуклеозидами, при этом фосфодиэфирная связь модифицирована путем замены одного из не образующих мостик атомов кислорода атомом серы. Фосфоротиоатная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

25 Термин «часть» означает определенное число смежных (т.е. связанных) нуклеотидных оснований нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации часть представляет собой определенное число смежных нуклеотидных оснований целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации часть представляет собой определенное число смежных нуклеотидных оснований антисмыслового соединения.

30 Термин «предотвращать» относится к отсрочиванию или предупреждению начала, развития или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния на период времени от нескольких минут до неопределенного времени. Термин «предотвращать» также означает снижение риска развития заболевания, нарушения или состояния.

35 Термин «профилактически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического агента, которое обеспечивает полезный профилактический или

превентивный эффект для животного.

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

5 Термин «рибонуклеотид» означает нуклеотид, содержащий гидроксильную группу в положении 2' сахарной части нуклеотида. Рибонуклеотиды могут быть модифицированы любым из различных заместителей.

«Сегменты» определяются как меньшие части или подчасти областей в пределах целевой нуклеиновой кислоты.

10 Термин «побочные эффекты» означает физиологическое заболевание и/или состояния, связанные с лечением, отличные от желаемых эффектов. В некоторых вариантах реализации побочные эффекты включают реакции в месте инъекции, нарушения функции печени, выявляемые в результате исследования, нарушения функции почек, гепатотоксичность, нефротоксичность, нарушения центральной нервной системы, миопатии и недомогание. Например, повышенные уровни аминотрансферазы в сыворотке
15 могут указывать на гепатотоксичность или нарушение функции печени. Например, повышенный уровень билирубина может указывать на гепатотоксичность или нарушение функции печени.

В настоящем описании «сайты» определяются как уникальные положения нуклеотидных оснований в пределах целевой нуклеиновой кислоты.

20 Термин «замедляет прогрессирование» означает уменьшение развития указанного заболевания.

Термин «специфически гибридизуемый» относится к антисмысловому соединению, демонстрирующему степень комплементарности между антисмысловым олигонуклеотидом и целевой нуклеиновой кислотой, достаточную для индукции
25 желаемого эффекта, при этом демонстрирующему минимальное действие или отсутствие действия на нецелевые нуклеиновые кислоты, в условиях, в которых специфическое связывание является желаемым, т.е. в физиологических условиях в случае анализов *in vivo* и терапевтического лечения. Термин «жесткие условия гибридизации» или «жесткие условия» относится к условиям, в которых олигомерное соединение будет
30 гибридизоваться с целевой последовательностью, но с минимальным числом других последовательностей.

Термин «субъект» означает относящееся или не относящееся к человеку животное, которое было выбрано для лечения или терапии.

35 Термин «цель (мишень)» относится к белку, модуляция которого является желаемой.

Термин «целевой ген» относится к гену, кодирующему цель.

Термин «нацеливание» означает способ разработки и отбора антисмыслового соединения, которое будет специфически гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой и индуцировать желаемый эффект.

5 Все термины «целевая нуклеиновая кислота», «целевая РНК», «целевой РНК-транскрипт» и «нуклеиновая кислота-мишень» означают нуклеиновую кислоту, на которую могут быть нацелены антисмысловые соединения.

Термин «целевая область» означает часть целевой нуклеиновой кислоты, на которую нацелено одно или более антисмысловых соединений.

10 Термин «целевой сегмент» означает последовательность нуклеотидов целевой нуклеиновой кислоты, на которую нацелено антисмысловое соединение. Термин «5'-целевой сайт» относится к самому крайнему нуклеотиду целевого сегмента с 5'-конца. Термин «3'-целевой сайт» относится к самому крайнему нуклеотиду целевого сегмента с 3'-конца.

15 Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, обеспечивающее полезный терапевтический эффект для индивидуума.

Термин «лечить» относится к введению фармацевтической композиции животному для изменения или ослабления заболевания, нарушения или состояния у указанного животного. В некоторых вариантах реализации животному может быть введена одна или более фармацевтических композиций.

20

Термин «немодифицированные» нуклеотидные основания означает пуриновые основания - аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания - тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

25 Термин «немодифицированный нуклеотид» означает нуклеотид, состоящий из встречающихся в природе нуклеотидных оснований, сахарных групп и межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации немодифицированный нуклеотид представляет собой нуклеотид РНК (т.е. β -D-рибонуклеозиды) или нуклеотид ДНК (т.е. β -D-дезоксирибонуклеозид).

30

Некоторые варианты реализации

В некоторых вариантах реализации предложены способы, соединения и композиции для ингибирования экспрессии фактора В комплемента (CFB).

В некоторых вариантах реализации предложены антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту CFB. В некоторых вариантах реализации

35

нуклеиновая кислота CFB содержит последовательность, представленную под номером доступа в GENBANK NM_001710.5 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 1), номером доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченную в пределах нуклеотидов 31852000-31861000 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 2), номером
5 доступа в GENBANK NW_001116486.1, укороченную в пределах нуклеотидов 536000-545000 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 3), номером доступа в GENBANK XM_001113553.2 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 4) или номером доступа в GENBANK NM_008198.2 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 5).

10 В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.

15 В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 9 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.

20 В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.

25 В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 11 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.

30 В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 12 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую последовательность нуклеотидных оснований любой из SEQ ID NO: 6-808.

5 В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеотидных оснований любой из SEQ ID NO: 6-808.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах нуклеотидных оснований 30-49, 48-63, 150-169, 151-170, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 157-176, 158-173, 158-177, 480-499, 600-619, 638-657, 644-663, 738-757, 1089-1108, 1135-1154, 1141-1160, 1147-1166, 1150-1169, 1153-1172, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1171-1186, 1171-1190, 1173-1188, 1173-1192, 1175-1190, 1175-1194, 1177-1196, 1183-1202, 1208-1227, 1235-1254, 1298-1317, 1304-1323, 1310-1329, 1316-1335, 1319-1338, 1322-1341, 1328-1347, 1349-1368, 1355-1374, 1393-1412, 1396-1415, 1399-1418, 1405-1424, 1421-1440, 1621-1640, 1646-1665, 1646-1665, 1647-1666, 1689-1708, 1749-1768, 1763-1782, 1912-1931, 2073-2092, 2085-2104, 2166-2185, 2172-2191, 2189-2208, 2191-2210, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2196-2215, 2197-2212, 2197-2216, 2202-2221, 2223-2238, 2223-2242, 2225-2240, 2226-2245, 2227-2242, 2227-2246, 2238-2257, 2241-2260, 2267-2286, 2361-2380, 2388-2407, 2397-2416, 2448-2467, 2453-2472, 2455-2474, 2457-2472, 2457-2476, 2459-2474, 2459-2478, 2461-2476, 2461-2480, 2532-2551, 2550-2569, 2551-2566, 2551-2570, 2552-2568, 2552-2570, 2552-2571, 2553-2568, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2571, 2554-2572, 2554-2573, 2555-2570, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2557-2573, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2559-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2576, 2561-2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2583, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2585, 2570-2587, 2570-2589, 2571-2586, 2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2590, 2574-2591, 2574-2593, 2575-2590, 2575-2591, 2575-2592, 2575-2594, 2576-2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2578-2594, 2578-2596, 2578-2597, 2579-2598, 2580-2596, 2580-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600, 2582-2598, 2582-2599, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2600, 2583-2601, 2583-2602, 2584-2600, 2584-2601, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-2601, 2586-2602, 2586-2604, 2586-2605, 2587-2602, 2587-2603, 2587-2605, 2587-2606, 2588-

2603, 2588-2604, 2588-2605, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2604, 2589-2605, 2589-2606, 2589-2607, 2589-2608, 2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2590-2609, 2591-2607, 2591-2608, 2591-2609, 2591-2610, 2592-2607, 2592-2608, 2592-2609, 2592-2610, 2592-2611, 2593-2608, 2593-2609, 2593-2610, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2611, 2594-2612, 2594-2613, 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-2612, 2596-2613, 2596-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2617, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620, 2602-2621, 2603-2618, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-2627, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629, 2611-2630, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631 или 2616-2631 последовательности SEQ ID NO: 1, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарен SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований, комплементарную имеющей равную длину части из нуклеотидных оснований 30-49, 48-63, 150-169, 151-170, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 157-176, 158-173, 158-177, 480-499, 600-619, 638-657, 644-663, 738-757, 1089-1108, 1135-1154, 1141-1160, 1147-1166, 1150-1169, 1153-1172, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1171-1186, 1171-1190, 1173-1188, 1173-1192, 1175-1190, 1175-1194, 1177-1196, 1183-1202, 1208-1227, 1235-1254, 1298-1317, 1304-1323, 1310-1329, 1316-1335, 1319-1338, 1322-1341, 1328-1347, 1349-1368, 1355-1374, 1393-1412, 1396-1415, 1399-1418, 1405-1424, 1421-1440, 1621-1640, 1646-1665, 1646-1665, 1647-1666, 1689-1708, 1749-1768, 1763-1782, 1912-1931, 2073-2092, 2085-2104, 2166-2185, 2172-2191, 2189-2208, 2191-2210, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2196-2215, 2197-2212, 2197-2216, 2202-2221, 2223-2238, 2223-2242, 2225-2240, 2226-2245, 2227-2242, 2227-2246, 2238-2257, 2241-2260, 2267-2286, 2361-2380, 2388-2407, 2397-2416, 2448-2467, 2453-2472, 2455-2474, 2457-2472, 2457-2476,

2459-2474, 2459-2478, 2461-2476, 2461-2480, 2532-2551, 2550-2569, 2551-2566, 2551-2570,
2552-2568, 2552-2570, 2552-2571, 2553-2568, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2571,
2554-2572, 2554-2573, 2555-2570, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575,
2557-2573, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2559-2576,
5 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2576, 2561-2578, 2561-2579,
2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581,
2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2583,
2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2585, 2570-2587, 2570-2589, 2571-2586,
2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2590,
10 2574-2591, 2574-2593, 2575-2590, 2575-2591, 2575-2592, 2575-2594, 2576-2593, 2576-2595,
2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2578-2594, 2578-2596, 2578-2597, 2579-2598, 2580-2596,
2580-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600, 2582-2598,
2582-2599, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2600, 2583-2601, 2583-2602, 2584-2600,
2584-2601, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-2601, 2586-2602,
15 2586-2604, 2586-2605, 2587-2602, 2587-2603, 2587-2605, 2587-2606, 2588-2603, 2588-2604,
2588-2605, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2604, 2589-2605, 2589-2606, 2589-2607, 2589-2608,
2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2590-2609, 2591-2607, 2591-2608,
2591-2609, 2591-2610, 2592-2607, 2592-2608, 2592-2609, 2592-2610, 2592-2611, 2593-2608,
2593-2609, 2593-2610, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2611, 2594-2612, 2594-2613,
20 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-2612, 2596-2613,
2596-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616,
2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616,
2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2601-2616,
2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2617, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620,
25 2602-2621, 2603-2618, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-2619, 2604-2620,
2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624,
2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624,
2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-2627, 2609-2624,
2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627, 2610-2628,
30 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629, 2611-2630, 2612-2627, 2612-2628,
2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629,
2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631 или 2616-2631 последовательности SEQ ID
NO:1, при этом указанная последовательность нуклеотидных оснований
модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%,
35 по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарна SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах нуклеотидных оснований 1608-1627, 1685-1704, 1686-1705, 1751-1770, 1769-1784, 1871-1890, 1872-1891, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896, 1878-1897, 1879-1894, 1879-1898, 2288-2307, 2808-2827, 2846-2865, 2852-2871, 2946-2965, 3773-3792, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 3834-3853, 3837-3856, 3843-3862, 4151-4166, 4151-4170, 4153-4172, 4159-4178, 4184-4203, 4211-4230, 4609-4628, 4612-4631, 4615-4634, 4621-4640, 4642-4661, 4648-4667, 4686-4705, 4689-4708, 4692-4711, 4698-4717, 4714-4733, 5270-5289, 5295-5314, 5296-5315, 5830-5849, 5890-5909, 5904-5923, 6406-6425, 6662-6681, 6674-6693, 6954-6973, 6960-6979, 6977-6996, 6979-6998, 6981-7000, 6983-6998, 6983-7002, 6984-7003, 6985-7000, 6985-7004, 6990-7009, 7122-7141, 7125-7144, 7151-7170, 7353-7372, 7362-7381, 7683-7702, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707, 7692-7711, 7694-7709, 7694-7713, 7696-7711, 7696-7715, 7767-7786, 7785-7804, 7786-7801, 7787-7803, 7787-7805, 7787-7806, 7788-7803, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7805, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7808, 7792-7809, 7792-7810, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812, 7794-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7811, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7818, 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7820, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7821, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7825, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7825, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7825, 7810-7826, 7810-7827, 7810-7829, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7830, 7812-7831, 7813-7829, 7813-7831, 7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7832, 7815-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7833, 7816-7834, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7834, 7817-7835, 7817-7836, 7818-7834, 7818-7835, 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7836, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839, 7821-7836, 7821-7837, 7821-7839, 7821-7840, 7822-7837, 7822-7838, 7822-7840, 7822-7841, 7823-7838, 7823-7839, 7823-7839, 7823-7840, 7823-7841, 7823-7842, 7824-7839, 7824-7840, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841, 7825-7842, 7825-7843, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7843, 7826-7844, 7826-7845, 7827-7842, 7827-7843, 7827-7844, 7827-7845, 7827-7846, 7828-7843, 7828-7844, 7828-7845, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7846, 7829-7847, 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7847, 7831-7848, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853,

7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 7837-7856, 7838-7853, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861, 7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861 или 7846-7862 последовательности SEQ ID NO: 2, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарен SEQ ID NO: 2.

10 В некоторых вариантах реализации предложено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований, комплементарную имеющей равную

15 1769-1784, 1871-1890, 1872-1891, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896, 1878-1897, 1879-1894, 1879-1898, 2288-2307, 2808-2827, 2846-2865, 2852-2871, 2946-2965, 3773-3792, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 3834-3853, 3837-3856, 3843-3862, 4151-4166, 4151-4170, 4153-4172, 4159-4178, 4184-4203, 4211-4230, 4609-4628, 4612-4631, 4615-4634, 4621-4640, 4642-4661, 4648-4667, 4686-4705, 4689-4708, 4692-4711, 4698-4717, 4714-4733,

20 5270-5289, 5295-5314, 5296-5315, 5830-5849, 5890-5909, 5904-5923, 6406-6425, 6662-6681, 6674-6693, 6954-6973, 6960-6979, 6977-6996, 6979-6998, 6981-7000, 6983-6998, 6983-7002, 6984-7003, 6985-7000, 6985-7004, 6990-7009, 7122-7141, 7125-7144, 7151-7170, 7353-7372, 7362-7381, 7683-7702, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707, 7692-7711, 7694-7709, 7694-7713, 7696-7711, 7696-7715, 7767-7786, 7785-7804, 7786-7801, 7787-7803, 7787-7805, 7787-7806,

25 7788-7803, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7805, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7808, 7792-7809, 7792-7810, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812, 7794-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7811, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818,

30 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7818, 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7820, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7821, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7825, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7825, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7825, 7810-7826, 7810-7827, 7810-7829, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7830, 7812-7831, 7813-7829, 7813-7831, 7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7832, 7815-7833, 7815-7834,

35 7816-7832, 7816-7833, 7816-7834, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7834, 7817-7835, 7817-7836,

7818-7834, 7818-7835, 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7836, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839, 7821-7836, 7821-7837, 7821-7839, 7821-7840, 7822-7837, 7822-7838, 7822-7840, 7822-7841, 7823-7838, 7823-7839, 7823-7839, 7823-7840, 7823-7841, 7823-7842, 7824-7839, 7824-7840, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841, 7825-7842, 7825-7843, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7843, 7826-7844, 7826-7845, 7827-7842, 7827-7843, 7827-7844, 7827-7845, 7827-7846, 7828-7843, 7828-7844, 7828-7845, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7846, 7829-7847, 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7847, 7831-7848, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 7837-7856, 7838-7853, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861, 7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861 и 7846-7862 последовательности SEQ ID NO: 2, при этом указанная последовательность нуклеотидных оснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарна SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды, нацеленные на область нуклеиновой кислоты CFB, содержат часть из смежных нуклеотидных оснований, которая комплементарна имеющей равную длину части из нуклеотидных оснований в указанной области. Например, указанная часть может представлять собой часть из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеотидных оснований, комплементарную имеющей равную длину части области, указанной в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотид нацелены на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO: 1: 30-49, 48-63, 150-169, 151-170, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 157-176, 158-173, 158-177, 480-499, 600-619, 638-657, 644-663, 738-757, 1089-1108, 1135-1154, 1141-1160, 1147-1166, 1150-1169, 1153-1172, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1171-1186, 1171-1190, 1173-1188, 1173-1192, 1175-1190, 1175-1194, 1177-1196, 1183-1202, 1208-1227, 1235-1254, 1298-1317, 1304-1323, 1310-1329, 1316-1335, 1319-1338, 1322-1341, 1328-1347, 1349-1368, 1355-1374, 1393-1412, 1396-

1415, 1399-1418, 1405-1424, 1421-1440, 1621-1640, 1646-1665, 1646-1665, 1647-1666, 1689-
 1708, 1749-1768, 1763-1782, 1912-1931, 2073-2092, 2085-2104, 2166-2185, 2172-2191, 2189-
 2208, 2191-2210, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2196-2215, 2197-2212, 2197-2216, 2202-
 2221, 2223-2238, 2223-2242, 2225-2240, 2226-2245, 2227-2242, 2227-2246, 2238-2257, 2241-
 5 2260, 2267-2286, 2361-2380, 2388-2407, 2397-2416, 2448-2467, 2453-2472, 2455-2474, 2457-
 2472, 2457-2476, 2459-2474, 2459-2478, 2461-2476, 2461-2480, 2532-2551, 2550-2569, 2551-
 2566, 2551-2570, 2552-2568, 2552-2570, 2552-2571, 2553-2568, 2553-2570, 2553-2571, 2553-
 2572, 2554-2571, 2554-2572, 2554-2573, 2555-2570, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-
 2574, 2556-2575, 2557-2573, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2558-
 10 2577, 2559-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2576, 2561-
 2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-
 2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-
 2586, 2568-2583, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2585, 2570-2587, 2570-
 2589, 2571-2586, 2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2573-2590, 2573-
 15 2592, 2574-2590, 2574-2591, 2574-2593, 2575-2590, 2575-2591, 2575-2592, 2575-2594, 2576-
 2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2578-2594, 2578-2596, 2578-2597, 2579-
 2598, 2580-2596, 2580-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-
 2600, 2582-2598, 2582-2599, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2600, 2583-2601, 2583-
 2602, 2584-2600, 2584-2601, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-
 20 2601, 2586-2602, 2586-2604, 2586-2605, 2587-2602, 2587-2603, 2587-2605, 2587-2606, 2588-
 2603, 2588-2604, 2588-2605, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2604, 2589-2605, 2589-2606, 2589-
 2607, 2589-2608, 2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2590-2609, 2591-
 2607, 2591-2608, 2591-2609, 2591-2610, 2592-2607, 2592-2608, 2592-2609, 2592-2610, 2592-
 2611, 2593-2608, 2593-2609, 2593-2610, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2611, 2594-
 25 2612, 2594-2613, 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-
 2612, 2596-2613, 2596-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-
 2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-
 2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-
 2619, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2617, 2602-2618, 2602-
 30 2619, 2602-2620, 2602-2621, 2603-2618, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-
 2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-
 2623, 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-
 2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-
 2627, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-
 35 2627, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629, 2611-2630, 2612-

2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631 и 2616-2631.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды, нацеленные на область нуклеиновой кислоты CFB, содержат часть из смежных нуклеотидных оснований, которая комплементарна имеющей равную длину части из нуклеотидных оснований в указанной области. Например, указанная часть может представлять собой часть из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеотидных оснований, комплементарную имеющей равную длину части области, указанной в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотид нацелены на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO: 2: 1608-1627, 1685-1704, 1686-1705, 1751-1770, 1769-1784, 1871-1890, 1872-1891, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896, 1878-1897, 1879-1894, 1879-1898, 2288-2307, 2808-2827, 2846-2865, 2852-2871, 2946-2965, 3773-3792, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 3834-3853, 3837-3856, 3843-3862, 4151-4166, 4151-4170, 4153-4172, 4159-4178, 4184-4203, 4211-4230, 4609-4628, 4612-4631, 4615-4634, 4621-4640, 4642-4661, 4648-4667, 4686-4705, 4689-4708, 4692-4711, 4698-4717, 4714-4733, 5270-5289, 5295-5314, 5296-5315, 5830-5849, 5890-5909, 5904-5923, 6406-6425, 6662-6681, 6674-6693, 6954-6973, 6960-6979, 6977-6996, 6979-6998, 6981-7000, 6983-6998, 6983-7002, 6984-7003, 6985-7000, 6985-7004, 6990-7009, 7122-7141, 7125-7144, 7151-7170, 7353-7372, 7362-7381, 7683-7702, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707, 7692-7711, 7694-7709, 7694-7713, 7696-7711, 7696-7715, 7767-7786, 7785-7804, 7786-7801, 7787-7803, 7787-7805, 7787-7806, 7788-7803, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7805, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7808, 7792-7809, 7792-7810, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812, 7794-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7811, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7818, 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7820, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7821, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7825, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7825, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7825, 7810-7826, 7810-7827, 7810-7829, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7830, 7812-7831, 7813-7829, 7813-7831, 7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7832, 7815-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7833, 7816-7834, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7834, 7817-7835, 7817-7836, 7818-7834, 7818-7835, 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7836, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839, 7821-7836, 7821-7837, 7821-7839, 7821-

7840, 7822-7837, 7822-7838, 7822-7840, 7822-7841, 7823-7838, 7823-7839, 7823-7839, 7823-7840, 7823-7841, 7823-7842, 7824-7839, 7824-7840, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841, 7825-7842, 7825-7843, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7843, 7826-7844, 7826-7845, 7827-7842, 7827-7843, 7827-7844, 7827-7845, 7827-7846, 7828-7843, 7828-7844, 7828-7845, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7846, 7829-7847, 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7847, 7831-7848, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 7837-7856, 7838-7853, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861, 7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861 и 7846-7862.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на 3'-нетранслируемую область (3'UTR) нуклеиновой кислоты CFB. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на нуклеотиды 2574-2626 нуклеиновой кислоты CFB, имеющей последовательность нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или олигонуклеотиды содержат часть из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеотидных оснований, комплементарную имеющей равную длину части в пределах нуклеотидов 2574-2626 нуклеиновой кислоты CFB, имеющей последовательность нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB, имеющей последовательность нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 1, в пределах нуклеотидных оснований 2457-2631, 2457-2472, 2457-2474, 2457-2476, 2457-2566, 2457-2570, 2457-2571, 2457-2572, 2457-2573, 2457-2574, 2457-2575, 2457-2576, 2457-2577, 2457-2578, 2457-2579, 2457-2580, 2457-2581, 2457-2582, 2457-2583, 2457-2584, 2457-2585, 2457-2586, 2457-2587, 2457-2588, 2457-2589, 2457-2590, 2457-2591, 2457-2592, 2457-2593, 2457-2594, 2457-2595, 2457-2596, 2457-2597, 2457-2598, 2457-2599, 2457-2600, 2457-2601, 2457-2602, 2457-2603, 2457-2604, 2457-2605, 2457-2606, 2457-2607, 2457-2608, 2457-2609, 2457-2610, 2457-2611, 2457-2612, 2457-2613, 2457-2614, 2457-2615, 2457-2616, 2457-2617, 2457-2618, 2457-2619,

2457-2620, 2457-2621, 2457-2622, 2457-2623, 2457-2624, 2457-2625, 2457-2626, 2457-2627,
2457-2628, 2457-2629, 2457-2630, 2457-2631, 2459-2474, 2459-2476, 2459-2566, 2459-2570,
2459-2571, 2459-2572, 2459-2573, 2459-2574, 2459-2575, 2459-2576, 2459-2577, 2459-2578,
2459-2579, 2459-2580, 2459-2581, 2459-2582, 2459-2583, 2459-2584, 2459-2585, 2459-2586,
5 2459-2587, 2459-2588, 2459-2589, 2459-2590, 2459-2591, 2459-2592, 2459-2593, 2459-2594,
2459-2595, 2459-2596, 2459-2597, 2459-2598, 2459-2599, 2459-2600, 2459-2601, 2459-2602,
2459-2603, 2459-2604, 2459-2605, 2459-2606, 2459-2607, 2459-2608, 2459-2609, 2459-2610,
2459-2611, 2459-2612, 2459-2613, 2459-2614, 2459-2615, 2459-2616, 2459-2617, 2459-2618,
2459-2619, 2459-2620, 2459-2621, 2459-2622, 2459-2623, 2459-2624, 2459-2625, 2459-2626,
10 2459-2627, 2459-2628, 2459-2629, 2459-2630, 2459-2631, 2461-2476, 2461-2566, 2461-2570,
2461-2571, 2461-2572, 2461-2573, 2461-2574, 2461-2575, 2461-2576, 2461-2577, 2461-2578,
2461-2579, 2461-2580, 2461-2581, 2461-2582, 2461-2583, 2461-2584, 2461-2585, 2461-2586,
2461-2587, 2461-2588, 2461-2589, 2461-2590, 2461-2591, 2461-2592, 2461-2593, 2461-2594,
2461-2595, 2461-2596, 2461-2597, 2461-2598, 2461-2599, 2461-2600, 2461-2601, 2461-2602,
15 2461-2603, 2461-2604, 2461-2605, 2461-2606, 2461-2607, 2461-2608, 2461-2609, 2461-2610,
2461-2611, 2461-2612, 2461-2613, 2461-2614, 2461-2615, 2461-2616, 2461-2617, 2461-2618,
2461-2619, 2461-2620, 2461-2621, 2461-2622, 2461-2623, 2461-2624, 2461-2625, 2461-2626,
2461-2627, 2461-2628, 2461-2629, 2461-2630, 2461-2631, 2551-2566, 2551-2570, 2551-2571,
2551-2572, 2551-2573, 2551-2574, 2551-2575, 2551-2576, 2551-2577, 2551-2578, 2551-2579,
20 2551-2580, 2551-2581, 2551-2582, 2551-2583, 2551-2584, 2551-2585, 2551-2586, 2551-2587,
2551-2588, 2551-2589, 2551-2590, 2551-2591, 2551-2592, 2551-2593, 2551-2594, 2551-2595,
2551-2596, 2551-2597, 2551-2598, 2551-2599, 2551-2600, 2551-2601, 2551-2602, 2551-2603,
2551-2604, 2551-2605, 2551-2606, 2551-2607, 2551-2608, 2551-2609, 2551-2610, 2551-2611,
2551-2612, 2551-2613, 2551-2614, 2551-2615, 2551-2616, 2551-2617, 2551-2618, 2551-2619,
25 2551-2620, 2551-2621, 2551-2622, 2551-2623, 2551-2624, 2551-2625, 2551-2626, 2551-2627,
2551-2628, 2551-2629, 2551-2630, 2551-2631, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2553-2573,
2553-2574, 2553-2575, 2553-2576, 2553-2577, 2553-2578, 2553-2579, 2553-2580, 2553-2581,
2553-2582, 2553-2583, 2553-2584, 2553-2585, 2553-2586, 2553-2587, 2553-2588, 2553-2589,
2553-2590, 2553-2591, 2553-2592, 2553-2593, 2553-2594, 2553-2595, 2553-2596, 2553-2597,
30 2553-2598, 2553-2599, 2553-2600, 2553-2601, 2553-2602, 2553-2603, 2553-2604, 2553-2605,
2553-2606, 2553-2607, 2553-2608, 2553-2609, 2553-2610, 2553-2611, 2553-2612, 2553-2613,
2553-2614, 2553-2615, 2553-2616, 2553-2617, 2553-2618, 2553-2619, 2553-2620, 2553-2621,
2553-2622, 2553-2623, 2553-2624, 2553-2625, 2553-2626, 2553-2627, 2553-2628, 2553-2629,
2553-2630, 2553-2631, 2554-2573, 2554-2574, 2554-2575, 2554-2576, 2554-2577, 2554-2578,
35 2554-2579, 2554-2580, 2554-2581, 2554-2582, 2554-2583, 2554-2584, 2554-2585, 2554-2586,

2554-2587, 2554-2588, 2554-2589, 2554-2590, 2554-2591, 2554-2592, 2554-2593, 2554-2594,
2554-2595, 2554-2596, 2554-2597, 2554-2598, 2554-2599, 2554-2600, 2554-2601, 2554-2602,
2554-2603, 2554-2604, 2554-2605, 2554-2606, 2554-2607, 2554-2608, 2554-2609, 2554-2610,
2554-2611, 2554-2612, 2554-2613, 2554-2614, 2554-2615, 2554-2616, 2554-2617, 2554-2618,
5 2554-2619, 2554-2620, 2554-2621, 2554-2622, 2554-2623, 2554-2624, 2554-2625, 2554-2626,
2554-2627, 2554-2628, 2554-2629, 2554-2630, 2554-2631, 2555-2572, 2555-2573, 2555-2574,
2555-2575, 2555-2576, 2555-2577, 2555-2578, 2555-2579, 2555-2580, 2555-2581, 2555-2582,
2555-2583, 2555-2584, 2555-2585, 2555-2586, 2555-2587, 2555-2588, 2555-2589, 2555-2590,
2555-2591, 2555-2592, 2555-2593, 2555-2594, 2555-2595, 2555-2596, 2555-2597, 2555-2598,
10 2555-2599, 2555-2600, 2555-2601, 2555-2602, 2555-2603, 2555-2604, 2555-2605, 2555-2606,
2555-2607, 2555-2608, 2555-2609, 2555-2610, 2555-2611, 2555-2612, 2555-2613, 2555-2614,
2555-2615, 2555-2616, 2555-2617, 2555-2618, 2555-2619, 2555-2620, 2555-2621, 2555-2622,
2555-2623, 2555-2624, 2555-2625, 2555-2626, 2555-2627, 2555-2628, 2555-2629, 2555-2630,
2555-2631, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2556-2576, 2556-2577, 2556-2578, 2556-2579,
15 2556-2580, 2556-2581, 2556-2582, 2556-2583, 2556-2584, 2556-2585, 2556-2586, 2556-2587,
2556-2588, 2556-2589, 2556-2590, 2556-2591, 2556-2592, 2556-2593, 2556-2594, 2556-2595,
2556-2596, 2556-2597, 2556-2598, 2556-2599, 2556-2600, 2556-2601, 2556-2602, 2556-2603,
2556-2604, 2556-2605, 2556-2606, 2556-2607, 2556-2608, 2556-2609, 2556-2610, 2556-2611,
2556-2612, 2556-2613, 2556-2614, 2556-2615, 2556-2616, 2556-2617, 2556-2618, 2556-2619,
20 2556-2620, 2556-2621, 2556-2622, 2556-2623, 2556-2624, 2556-2625, 2556-2626, 2556-2627,
2556-2628, 2556-2629, 2556-2630, 2556-2631, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2557-2577,
2557-2578, 2557-2579, 2557-2580, 2557-2581, 2557-2582, 2557-2583, 2557-2584, 2557-2585,
2557-2586, 2557-2587, 2557-2588, 2557-2589, 2557-2590, 2557-2591, 2557-2592, 2557-2593,
2557-2594, 2557-2595, 2557-2596, 2557-2597, 2557-2598, 2557-2599, 2557-2600, 2557-2601,
25 2557-2602, 2557-2603, 2557-2604, 2557-2605, 2557-2606, 2557-2607, 2557-2608, 2557-2609,
2557-2610, 2557-2611, 2557-2612, 2557-2613, 2557-2614, 2557-2615, 2557-2616, 2557-2617,
2557-2618, 2557-2619, 2557-2620, 2557-2621, 2557-2622, 2557-2623, 2557-2624, 2557-2625,
2557-2626, 2557-2627, 2557-2628, 2557-2629, 2557-2630, 2557-2631, 2558-2575, 2558-2576,
2558-2577, 2558-2578, 2558-2579, 2558-2580, 2558-2581, 2558-2582, 2558-2583, 2558-2584,
30 2558-2585, 2558-2586, 2558-2587, 2558-2588, 2558-2589, 2558-2590, 2558-2591, 2558-2592,
2558-2593, 2558-2594, 2558-2595, 2558-2596, 2558-2597, 2558-2598, 2558-2599, 2558-2600,
2558-2601, 2558-2602, 2558-2603, 2558-2604, 2558-2605, 2558-2606, 2558-2607, 2558-2608,
2558-2609, 2558-2610, 2558-2611, 2558-2612, 2558-2613, 2558-2614, 2558-2615, 2558-2616,
2558-2617, 2558-2618, 2558-2619, 2558-2620, 2558-2621, 2558-2622, 2558-2623, 2558-2624,
35 2558-2625, 2558-2626, 2558-2627, 2558-2628, 2558-2629, 2558-2630, 2558-2631, 2559-2576,

2559-2577, 2559-2578, 2559-2579, 2559-2580, 2559-2581, 2559-2582, 2559-2583, 2559-2584,
2559-2585, 2559-2586, 2559-2587, 2559-2588, 2559-2589, 2559-2590, 2559-2591, 2559-2592,
2559-2593, 2559-2594, 2559-2595, 2559-2596, 2559-2597, 2559-2598, 2559-2599, 2559-2600,
2559-2601, 2559-2602, 2559-2603, 2559-2604, 2559-2605, 2559-2606, 2559-2607, 2559-2608,
5 2559-2609, 2559-2610, 2559-2611, 2559-2612, 2559-2613, 2559-2614, 2559-2615, 2559-2616,
2559-2617, 2559-2618, 2559-2619, 2559-2620, 2559-2621, 2559-2622, 2559-2623, 2559-2624,
2559-2625, 2559-2626, 2559-2627, 2559-2628, 2559-2629, 2559-2630, 2559-2631, 2560-2577,
2560-2578, 2560-2579, 2560-2580, 2560-2581, 2560-2582, 2560-2583, 2560-2584, 2560-2585,
2560-2586, 2560-2587, 2560-2588, 2560-2589, 2560-2590, 2560-2591, 2560-2592, 2560-2593,
10 2560-2594, 2560-2595, 2560-2596, 2560-2597, 2560-2598, 2560-2599, 2560-2600, 2560-2601,
2560-2602, 2560-2603, 2560-2604, 2560-2605, 2560-2606, 2560-2607, 2560-2608, 2560-2609,
2560-2610, 2560-2611, 2560-2612, 2560-2613, 2560-2614, 2560-2615, 2560-2616, 2560-2617,
2560-2618, 2560-2619, 2560-2620, 2560-2621, 2560-2622, 2560-2623, 2560-2624, 2560-2625,
2560-2626, 2560-2627, 2560-2628, 2560-2629, 2560-2630, 2560-2631, 2561-2578, 2561-2579,
15 2561-2580, 2561-2581, 2561-2582, 2561-2583, 2561-2584, 2561-2585, 2561-2586, 2561-2587,
2561-2588, 2561-2589, 2561-2590, 2561-2591, 2561-2592, 2561-2593, 2561-2594, 2561-2595,
2561-2596, 2561-2597, 2561-2598, 2561-2599, 2561-2600, 2561-2601, 2561-2602, 2561-2603,
2561-2604, 2561-2605, 2561-2606, 2561-2607, 2561-2608, 2561-2609, 2561-2610, 2561-2611,
2561-2612, 2561-2613, 2561-2614, 2561-2615, 2561-2616, 2561-2617, 2561-2618, 2561-2619,
20 2561-2620, 2561-2621, 2561-2622, 2561-2623, 2561-2624, 2561-2625, 2561-2626, 2561-2627,
2561-2628, 2561-2629, 2561-2630, 2561-2631, 2562-2577, 2562-2578, 2562-2579, 2562-2580,
2562-2581, 2562-2582, 2562-2583, 2562-2584, 2562-2585, 2562-2586, 2562-2587, 2562-2588,
2562-2589, 2562-2590, 2562-2591, 2562-2592, 2562-2593, 2562-2594, 2562-2595, 2562-2596,
2562-2597, 2562-2598, 2562-2599, 2562-2600, 2562-2601, 2562-2602, 2562-2603, 2562-2604,
25 2562-2605, 2562-2606, 2562-2607, 2562-2608, 2562-2609, 2562-2610, 2562-2611, 2562-2612,
2562-2613, 2562-2614, 2562-2615, 2562-2616, 2562-2617, 2562-2618, 2562-2619, 2562-2620,
2562-2621, 2562-2622, 2562-2623, 2562-2624, 2562-2625, 2562-2626, 2562-2627, 2562-2628,
2562-2629, 2562-2630, 2562-2631, 2563-2580, 2563-2581, 2563-2582, 2563-2583, 2563-2584,
2563-2585, 2563-2586, 2563-2587, 2563-2588, 2563-2589, 2563-2590, 2563-2591, 2563-2592,
30 2563-2593, 2563-2594, 2563-2595, 2563-2596, 2563-2597, 2563-2598, 2563-2599, 2563-2600,
2563-2601, 2563-2602, 2563-2603, 2563-2604, 2563-2605, 2563-2606, 2563-2607, 2563-2608,
2563-2609, 2563-2610, 2563-2611, 2563-2612, 2563-2613, 2563-2614, 2563-2615, 2563-2616,
2563-2617, 2563-2618, 2563-2619, 2563-2620, 2563-2621, 2563-2622, 2563-2623, 2563-2624,
2563-2625, 2563-2626, 2563-2627, 2563-2628, 2563-2629, 2563-2630, 2563-2631, 2564-2581,
35 2564-2582, 2564-2583, 2564-2584, 2564-2585, 2564-2586, 2564-2587, 2564-2588, 2564-2589,

2564-2590, 2564-2591, 2564-2592, 2564-2593, 2564-2594, 2564-2595, 2564-2596, 2564-2597,
2564-2598, 2564-2599, 2564-2600, 2564-2601, 2564-2602, 2564-2603, 2564-2604, 2564-2605,
2564-2606, 2564-2607, 2564-2608, 2564-2609, 2564-2610, 2564-2611, 2564-2612, 2564-2613,
2564-2614, 2564-2615, 2564-2616, 2564-2617, 2564-2618, 2564-2619, 2564-2620, 2564-2621,
5 2564-2622, 2564-2623, 2564-2624, 2564-2625, 2564-2626, 2564-2627, 2564-2628, 2564-2629,
2564-2630, 2564-2631, 2565-2584, 2565-2585, 2565-2586, 2565-2587, 2565-2588, 2565-2589,
2565-2590, 2565-2591, 2565-2592, 2565-2593, 2565-2594, 2565-2595, 2565-2596, 2565-2597,
2565-2598, 2565-2599, 2565-2600, 2565-2601, 2565-2602, 2565-2603, 2565-2604, 2565-2605,
2565-2606, 2565-2607, 2565-2608, 2565-2609, 2565-2610, 2565-2611, 2565-2612, 2565-2613,
10 2565-2614, 2565-2615, 2565-2616, 2565-2617, 2565-2618, 2565-2619, 2565-2620, 2565-2621,
2565-2622, 2565-2623, 2565-2624, 2565-2625, 2565-2626, 2565-2627, 2565-2628, 2565-2629,
2565-2630, 2565-2631, 2566-2583, 2566-2584, 2566-2585, 2566-2586, 2566-2587, 2566-2588,
2566-2589, 2566-2590, 2566-2591, 2566-2592, 2566-2593, 2566-2594, 2566-2595, 2566-2596,
2566-2597, 2566-2598, 2566-2599, 2566-2600, 2566-2601, 2566-2602, 2566-2603, 2566-2604,
15 2566-2605, 2566-2606, 2566-2607, 2566-2608, 2566-2609, 2566-2610, 2566-2611, 2566-2612,
2566-2613, 2566-2614, 2566-2615, 2566-2616, 2566-2617, 2566-2618, 2566-2619, 2566-2620,
2566-2621, 2566-2622, 2566-2623, 2566-2624, 2566-2625, 2566-2626, 2566-2627, 2566-2628,
2566-2629, 2566-2630, 2566-2631, 2567-2584, 2567-2585, 2567-2586, 2567-2587, 2567-2588,
2567-2589, 2567-2590, 2567-2591, 2567-2592, 2567-2593, 2567-2594, 2567-2595, 2567-2596,
20 2567-2597, 2567-2598, 2567-2599, 2567-2600, 2567-2601, 2567-2602, 2567-2603, 2567-2604,
2567-2605, 2567-2606, 2567-2607, 2567-2608, 2567-2609, 2567-2610, 2567-2611, 2567-2612,
2567-2613, 2567-2614, 2567-2615, 2567-2616, 2567-2617, 2567-2618, 2567-2619, 2567-2620,
2567-2621, 2567-2622, 2567-2623, 2567-2624, 2567-2625, 2567-2626, 2567-2627, 2567-2628,
2567-2629, 2567-2630, 2567-2631, 2568-2585, 2568-2586, 2568-2587, 2568-2588, 2568-2589,
25 2568-2590, 2568-2591, 2568-2592, 2568-2593, 2568-2594, 2568-2595, 2568-2596, 2568-2597,
2568-2598, 2568-2599, 2568-2600, 2568-2601, 2568-2602, 2568-2603, 2568-2604, 2568-2605,
2568-2606, 2568-2607, 2568-2608, 2568-2609, 2568-2610, 2568-2611, 2568-2612, 2568-2613,
2568-2614, 2568-2615, 2568-2616, 2568-2617, 2568-2618, 2568-2619, 2568-2620, 2568-2621,
2568-2622, 2568-2623, 2568-2624, 2568-2625, 2568-2626, 2568-2627, 2568-2628, 2568-2629,
30 2568-2630, 2568-2631, 2569-2586, 2569-2587, 2569-2588, 2569-2589, 2569-2590, 2569-2591,
2569-2592, 2569-2593, 2569-2594, 2569-2595, 2569-2596, 2569-2597, 2569-2598, 2569-2599,
2569-2600, 2569-2601, 2569-2602, 2569-2603, 2569-2604, 2569-2605, 2569-2606, 2569-2607,
2569-2608, 2569-2609, 2569-2610, 2569-2611, 2569-2612, 2569-2613, 2569-2614, 2569-2615,
2569-2616, 2569-2617, 2569-2618, 2569-2619, 2569-2620, 2569-2621, 2569-2622, 2569-2623,
35 2569-2624, 2569-2625, 2569-2626, 2569-2627, 2569-2628, 2569-2629, 2569-2630, 2569-2631,

2569-2586, 2569-2587, 2569-2588, 2569-2589, 2569-2590, 2569-2591, 2569-2592, 2569-2593,
2569-2594, 2569-2595, 2569-2596, 2569-2597, 2569-2598, 2569-2599, 2569-2600, 2569-2601,
2569-2602, 2569-2603, 2569-2604, 2569-2605, 2569-2606, 2569-2607, 2569-2608, 2569-2609,
2569-2610, 2569-2611, 2569-2612, 2569-2613, 2569-2614, 2569-2615, 2569-2616, 2569-2617,
5 2569-2618, 2569-2619, 2569-2620, 2569-2621, 2569-2622, 2569-2623, 2569-2624, 2569-2625,
2569-2626, 2569-2627, 2569-2628, 2569-2629, 2569-2630, 2569-2631, 2571-2588, 2571-2589,
2571-2590, 2571-2591, 2571-2592, 2571-2593, 2571-2594, 2571-2595, 2571-2596, 2571-2597,
2571-2598, 2571-2599, 2571-2600, 2571-2601, 2571-2602, 2571-2603, 2571-2604, 2571-2605,
2571-2606, 2571-2607, 2571-2608, 2571-2609, 2571-2610, 2571-2611, 2571-2612, 2571-2613,
10 2571-2614, 2571-2615, 2571-2616, 2571-2617, 2571-2618, 2571-2619, 2571-2620, 2571-2621,
2571-2622, 2571-2623, 2571-2624, 2571-2625, 2571-2626, 2571-2627, 2571-2628, 2571-2629,
2571-2630, 2571-2631, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2572-2592, 2572-2593, 2572-2594,
2572-2595, 2572-2596, 2572-2597, 2572-2598, 2572-2599, 2572-2600, 2572-2601, 2572-2602,
2572-2603, 2572-2604, 2572-2605, 2572-2606, 2572-2607, 2572-2608, 2572-2609, 2572-2610,
15 2572-2611, 2572-2612, 2572-2613, 2572-2614, 2572-2615, 2572-2616, 2572-2617, 2572-2618,
2572-2619, 2572-2620, 2572-2621, 2572-2622, 2572-2623, 2572-2624, 2572-2625, 2572-2626,
2572-2627, 2572-2628, 2572-2629, 2572-2630, 2572-2631, 2573-2590, 2573-2591, 2573-2592,
2573-2593, 2573-2594, 2573-2595, 2573-2596, 2573-2597, 2573-2598, 2573-2599, 2573-2600,
2573-2601, 2573-2602, 2573-2603, 2573-2604, 2573-2605, 2573-2606, 2573-2607, 2573-2608,
20 2573-2609, 2573-2610, 2573-2611, 2573-2612, 2573-2613, 2573-2614, 2573-2615, 2573-2616,
2573-2617, 2573-2618, 2573-2619, 2573-2620, 2573-2621, 2573-2622, 2573-2623, 2573-2624,
2573-2625, 2573-2626, 2573-2627, 2573-2628, 2573-2629, 2573-2630, 2573-2631, 2574-2591,
2574-2592, 2574-2593, 2574-2594, 2574-2595, 2574-2596, 2574-2597, 2574-2598, 2574-2599,
2574-2600, 2574-2601, 2574-2602, 2574-2603, 2574-2604, 2574-2605, 2574-2606, 2574-2607,
25 2574-2608, 2574-2609, 2574-2610, 2574-2611, 2574-2612, 2574-2613, 2574-2614, 2574-2615,
2574-2616, 2574-2617, 2574-2618, 2574-2619, 2574-2620, 2574-2621, 2574-2622, 2574-2623,
2574-2624, 2574-2625, 2574-2626, 2574-2627, 2574-2628, 2574-2629, 2574-2630, 2574-2631,
2575-2592, 2575-2593, 2575-2594, 2575-2595, 2575-2596, 2575-2597, 2575-2598, 2575-2599,
2575-2600, 2575-2601, 2575-2602, 2575-2603, 2575-2604, 2575-2605, 2575-2606, 2575-2607,
30 2575-2608, 2575-2609, 2575-2610, 2575-2611, 2575-2612, 2575-2613, 2575-2614, 2575-2615,
2575-2616, 2575-2617, 2575-2618, 2575-2619, 2575-2620, 2575-2621, 2575-2622, 2575-2623,
2575-2624, 2575-2625, 2575-2626, 2575-2627, 2575-2628, 2575-2629, 2575-2630, 2575-2631,
2576-2593, 2576-2594, 2576-2595, 2576-2596, 2576-2597, 2576-2598, 2576-2599, 2576-2600,
2576-2601, 2576-2602, 2576-2603, 2576-2604, 2576-2605, 2576-2606, 2576-2607, 2576-2608,
35 2576-2609, 2576-2610, 2576-2611, 2576-2612, 2576-2613, 2576-2614, 2576-2615, 2576-2616,

2576-2617, 2576-2618, 2576-2619, 2576-2620, 2576-2621, 2576-2622, 2576-2623, 2576-2624,
2576-2625, 2576-2626, 2576-2627, 2576-2628, 2576-2629, 2576-2630, 2576-2631, 2577-2594,
2577-2595, 2577-2596, 2577-2597, 2577-2598, 2577-2599, 2577-2600, 2577-2601, 2577-2602,
2577-2603, 2577-2604, 2577-2605, 2577-2606, 2577-2607, 2577-2608, 2577-2609, 2577-2610,
5 2577-2611, 2577-2612, 2577-2613, 2577-2614, 2577-2615, 2577-2616, 2577-2617, 2577-2618,
2577-2619, 2577-2620, 2577-2621, 2577-2622, 2577-2623, 2577-2624, 2577-2625, 2577-2626,
2577-2627, 2577-2628, 2577-2629, 2577-2630, 2577-2631, 2578-2597, 2578-2598, 2578-2599,
2578-2600, 2578-2601, 2578-2602, 2578-2603, 2578-2604, 2578-2605, 2578-2606, 2578-2607,
2578-2608, 2578-2609, 2578-2610, 2578-2611, 2578-2612, 2578-2613, 2578-2614, 2578-2615,
10 2578-2616, 2578-2617, 2578-2618, 2578-2619, 2578-2620, 2578-2621, 2578-2622, 2578-2623,
2578-2624, 2578-2625, 2578-2626, 2578-2627, 2578-2628, 2578-2629, 2578-2630, 2578-2631,
2579-2598, 2579-2599, 2579-2600, 2579-2601, 2579-2602, 2579-2603, 2579-2604, 2579-2605,
2579-2606, 2579-2607, 2579-2608, 2579-2609, 2579-2610, 2579-2611, 2579-2612, 2579-2613,
2579-2614, 2579-2615, 2579-2616, 2579-2617, 2579-2618, 2579-2619, 2579-2620, 2579-2621,
15 2579-2622, 2579-2623, 2579-2624, 2579-2625, 2579-2626, 2579-2627, 2579-2628, 2579-2629,
2579-2630, 2579-2631, 2580-2598, 2580-2599, 2580-2600, 2580-2601, 2580-2602, 2580-2603,
2580-2604, 2580-2605, 2580-2606, 2580-2607, 2580-2608, 2580-2609, 2580-2610, 2580-2611,
2580-2612, 2580-2613, 2580-2614, 2580-2615, 2580-2616, 2580-2617, 2580-2618, 2580-2619,
2580-2620, 2580-2621, 2580-2622, 2580-2623, 2580-2624, 2580-2625, 2580-2626, 2580-2627,
20 2580-2628, 2580-2629, 2580-2630, 2580-2631, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600,
2581-2601, 2581-2602, 2581-2603, 2581-2604, 2581-2605, 2581-2606, 2581-2607, 2581-2608,
2581-2609, 2581-2610, 2581-2611, 2581-2612, 2581-2613, 2581-2614, 2581-2615, 2581-2616,
2581-2617, 2581-2618, 2581-2619, 2581-2620, 2581-2621, 2581-2622, 2581-2623, 2581-2624,
2581-2625, 2581-2626, 2581-2627, 2581-2628, 2581-2629, 2581-2630, 2581-2631, 2582-2600,
25 2582-2601, 2582-2602, 2582-2603, 2582-2604, 2582-2605, 2582-2606, 2582-2607, 2582-2608,
2582-2609, 2582-2610, 2582-2611, 2582-2612, 2582-2613, 2582-2614, 2582-2615, 2582-2616,
2582-2617, 2582-2618, 2582-2619, 2582-2620, 2582-2621, 2582-2622, 2582-2623, 2582-2624,
2582-2625, 2582-2626, 2582-2627, 2582-2628, 2582-2629, 2582-2630, 2582-2631, 2583-2601,
2583-2602, 2583-2603, 2583-2604, 2583-2605, 2583-2606, 2583-2607, 2583-2608, 2583-2609,
30 2583-2610, 2583-2611, 2583-2612, 2583-2613, 2583-2614, 2583-2615, 2583-2616, 2583-2617,
2583-2618, 2583-2619, 2583-2620, 2583-2621, 2583-2622, 2583-2623, 2583-2624, 2583-2625,
2583-2626, 2583-2627, 2583-2628, 2583-2629, 2583-2630, 2583-2631, 2585-2603, 2585-2604,
2585-2605, 2585-2606, 2585-2607, 2585-2608, 2585-2609, 2585-2610, 2585-2611, 2585-2612,
2585-2613, 2585-2614, 2585-2615, 2585-2616, 2585-2617, 2585-2618, 2585-2619, 2585-2620,
35 2585-2621, 2585-2622, 2585-2623, 2585-2624, 2585-2625, 2585-2626, 2585-2627, 2585-2628,

2585-2629, 2585-2630, 2585-2631, 2586-2604, 2586-2605, 2586-2606, 2586-2607, 2586-2608,
2586-2609, 2586-2610, 2586-2611, 2586-2612, 2586-2613, 2586-2614, 2586-2615, 2586-2616,
2586-2617, 2586-2618, 2586-2619, 2586-2620, 2586-2621, 2586-2622, 2586-2623, 2586-2624,
2586-2625, 2586-2626, 2586-2627, 2586-2628, 2586-2629, 2586-2630, 2586-2631, 2587-2605,
5 2587-2606, 2587-2607, 2587-2608, 2587-2609, 2587-2610, 2587-2611, 2587-2612, 2587-2613,
2587-2614, 2587-2615, 2587-2616, 2587-2617, 2587-2618, 2587-2619, 2587-2620, 2587-2621,
2587-2622, 2587-2623, 2587-2624, 2587-2625, 2587-2626, 2587-2627, 2587-2628, 2587-2629,
2587-2630, 2587-2631, 2588-2606, 2588-2607, 2588-2608, 2588-2609, 2588-2610, 2588-2611,
2588-2612, 2588-2613, 2588-2614, 2588-2615, 2588-2616, 2588-2617, 2588-2618, 2588-2619,
10 2588-2620, 2588-2621, 2588-2622, 2588-2623, 2588-2624, 2588-2625, 2588-2626, 2588-2627,
2588-2628, 2588-2629, 2588-2630, 2588-2631, 2589-2607, 2589-2608, 2589-2609, 2589-2610,
2589-2611, 2589-2612, 2589-2613, 2589-2614, 2589-2615, 2589-2616, 2589-2617, 2589-2618,
2589-2619, 2589-2620, 2589-2621, 2589-2622, 2589-2623, 2589-2624, 2589-2625, 2589-2626,
2589-2627, 2589-2628, 2589-2629, 2589-2630, 2589-2631, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608,
15 2590-2609, 2590-2610, 2590-2611, 2590-2612, 2590-2613, 2590-2614, 2590-2615, 2590-2616,
2590-2617, 2590-2618, 2590-2619, 2590-2620, 2590-2621, 2590-2622, 2590-2623, 2590-2624,
2590-2625, 2590-2626, 2590-2627, 2590-2628, 2590-2629, 2590-2630, 2590-2631, 2591-2610,
2591-2611, 2591-2612, 2591-2613, 2591-2614, 2591-2615, 2591-2616, 2591-2617, 2591-2618,
2591-2619, 2591-2620, 2591-2621, 2591-2622, 2591-2623, 2591-2624, 2591-2625, 2591-2626,
20 2591-2627, 2591-2628, 2591-2629, 2591-2630, 2591-2631, 2592-2611, 2592-2612, 2592-2613,
2592-2614, 2592-2615, 2592-2616, 2592-2617, 2592-2618, 2592-2619, 2592-2620, 2592-2621,
2592-2622, 2592-2623, 2592-2624, 2592-2625, 2592-2626, 2592-2627, 2592-2628, 2592-2629,
2592-2630, 2592-2631, 2593-2608, 2593-2612, 2593-2613, 2593-2614, 2593-2615, 2593-2616,
2593-2617, 2593-2618, 2593-2619, 2593-2620, 2593-2621, 2593-2622, 2593-2623, 2593-2624,
25 2593-2625, 2593-2626, 2593-2627, 2593-2628, 2593-2629, 2593-2630, 2593-2631, 2594-2612,
2594-2613, 2594-2614, 2594-2615, 2594-2616, 2594-2617, 2594-2618, 2594-2619, 2594-2620,
2594-2621, 2594-2622, 2594-2623, 2594-2624, 2594-2625, 2594-2626, 2594-2627, 2594-2628,
2594-2629, 2594-2630, 2594-2631, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2595-2615,
2595-2616, 2595-2617, 2595-2618, 2595-2619, 2595-2620, 2595-2621, 2595-2622, 2595-2623,
30 2595-2624, 2595-2625, 2595-2626, 2595-2627, 2595-2628, 2595-2629, 2595-2630, 2595-2631,
2596-2614, 2596-2615, 2596-2616, 2596-2617, 2596-2618, 2596-2619, 2596-2620, 2596-2621,
2596-2622, 2596-2623, 2596-2624, 2596-2625, 2596-2626, 2596-2627, 2596-2628, 2596-2629,
2596-2630, 2596-2631, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2597-2617,
2597-2618, 2597-2619, 2597-2620, 2597-2621, 2597-2622, 2597-2623, 2597-2624, 2597-2625,
35 2597-2626, 2597-2627, 2597-2628, 2597-2629, 2597-2630, 2597-2631, 2598-2613, 2598-2614,

2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2598-2618, 2598-2619, 2598-2620, 2598-2621, 2598-2622,
2598-2623, 2598-2624, 2598-2625, 2598-2626, 2598-2627, 2598-2628, 2598-2629, 2598-2630,
2598-2631, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2599-2619, 2599-2620,
2599-2621, 2599-2622, 2599-2623, 2599-2624, 2599-2625, 2599-2626, 2599-2627, 2599-2628,
5 2599-2629, 2599-2630, 2599-2631, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619,
2600-2620, 2600-2621, 2600-2622, 2600-2623, 2600-2624, 2600-2625, 2600-2626, 2600-2627,
2600-2628, 2600-2629, 2600-2630, 2600-2631, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619,
2601-2620, 2601-2621, 2601-2622, 2601-2623, 2601-2624, 2601-2625, 2601-2626, 2601-2627,
2601-2628, 2601-2629, 2601-2630, 2601-2631, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620, 2602-2621,
10 2602-2622, 2602-2623, 2602-2624, 2602-2625, 2602-2626, 2602-2627, 2602-2628, 2602-2629,
2602-2630, 2602-2631, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2603-2623, 2603-2624, 2603-2625,
2603-2626, 2603-2627, 2603-2628, 2603-2629, 2603-2630, 2603-2631, 2604-2619, 2604-2620,
2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2604-2624, 2604-2625, 2604-2626, 2604-2627, 2604-2628,
2604-2629, 2604-2630, 2604-2631, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624,
15 2605-2625, 2605-2626, 2605-2627, 2605-2628, 2605-2629, 2605-2630, 2605-2631, 2606-2621,
2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2606-2626, 2606-2627, 2606-2628, 2606-2629,
2606-2630, 2606-2631, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2607-2627,
2607-2628, 2607-2629, 2607-2630, 2607-2631, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626,
2608-2627, 2608-2628, 2608-2629, 2608-2630, 2608-2631, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626,
20 2609-2627, 2609-2628, 2609-2629, 2609-2630, 2609-2631, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627,
2610-2628, 2610-2629, 2610-2630, 2610-2631, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629,
2611-2630, 2611-2631, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628,
2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631
или 2616-2631. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или
25 олигонуклеотиды нацелены по меньшей мере на 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных
нуклеотидных оснований в пределах вышеупомянутых областей нуклеотидных
оснований.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области
последовательности SEQ ID NO: 1 при нацеливании на них антисмысловых соединений
30 или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 50% ингибирование: 30-49, 48-
63, 150-169, 151-170, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 157-176, 158-173, 158-
177, 480-499, 600-619, 638-657, 644-663, 738-757, 1089-1108, 1135-1154, 1141-1160, 1147-
1166, 1150-1169, 1153-1172, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1171-1186, 1171-1190, 1173-
1188, 1173-1192, 1175-1190, 1175-1194, 1177-1196, 1183-1202, 1208-1227, 1235-1254, 1298-
35 1317, 1304-1323, 1310-1329, 1316-1335, 1319-1338, 1322-1341, 1328-1347, 1349-1368, 1355-

1374, 1393-1412, 1396-1415, 1399-1418, 1405-1424, 1421-1440, 1621-1640, 1646-1665, 1646-1665, 1647-1666, 1689-1708, 1749-1768, 1763-1782, 1912-1931, 2073-2092, 2085-2104, 2166-2185, 2172-2191, 2189-2208, 2191-2210, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2196-2215, 2197-2212, 2197-2216, 2202-2221, 2223-2238, 2223-2242, 2225-2240, 2226-2245, 2227-2242, 2227-2246, 2238-2257, 2241-2260, 2267-2286, 2361-2380, 2388-2407, 2397-2416, 2448-2467, 2453-2472, 2455-2474, 2457-2472, 2457-2476, 2459-2474, 2459-2478, 2461-2476, 2461-2480, 2532-2551, 2550-2569, 2551-2566, 2551-2570, 2552-2568, 2552-2570, 2552-2571, 2553-2568, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2571, 2554-2572, 2554-2573, 2555-2570, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2557-2573, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2559-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2576, 2561-2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2583, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2585, 2570-2587, 2570-2589, 2571-2586, 2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2590, 2574-2591, 2574-2593, 2575-2590, 2575-2591, 2575-2592, 2575-2594, 2576-2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2578-2594, 2578-2596, 2578-2597, 2579-2598, 2580-2596, 2580-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600, 2582-2598, 2582-2599, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2600, 2583-2601, 2583-2602, 2584-2600, 2584-2601, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-2601, 2586-2602, 2586-2604, 2586-2605, 2587-2602, 2587-2603, 2587-2605, 2587-2606, 2588-2603, 2588-2604, 2588-2605, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2604, 2589-2605, 2589-2606, 2589-2607, 2589-2608, 2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2590-2609, 2591-2607, 2591-2608, 2591-2609, 2591-2610, 2592-2607, 2592-2608, 2592-2609, 2592-2610, 2592-2611, 2593-2608, 2593-2609, 2593-2610, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2611, 2594-2612, 2594-2613, 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-2612, 2596-2613, 2596-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2617, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620, 2602-2621, 2603-2618, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-2627, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-

2629, 2611-2630, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631 и 2616-2631.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области
5 последовательности SEQ ID NO: 2 при нацеливании на них антисмысловых соединений или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 50% ингибирование: 1608-1627, 1685-1704, 1686-1705, 1751-1770, 1769-1784, 1871-1890, 1872-1891, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896, 1878-1897, 1879-1894, 1879-1898, 2288-2307, 2808-2827, 2846-2865, 2852-2871, 2946-2965, 3773-3792, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 3834-3853,
10 3837-3856, 3843-3862, 4151-4166, 4151-4170, 4153-4172, 4159-4178, 4184-4203, 4211-4230, 4609-4628, 4612-4631, 4615-4634, 4621-4640, 4642-4661, 4648-4667, 4686-4705, 4689-4708, 4692-4711, 4698-4717, 4714-4733, 5270-5289, 5295-5314, 5296-5315, 5830-5849, 5890-5909, 5904-5923, 6406-6425, 6662-6681, 6674-6693, 6954-6973, 6960-6979, 6977-6996, 6979-6998, 6981-7000, 6983-6998, 6983-7002, 6984-7003, 6985-7000, 6985-7004, 6990-7009, 7122-7141,
15 7125-7144, 7151-7170, 7353-7372, 7362-7381, 7683-7702, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707, 7692-7711, 7694-7709, 7694-7713, 7696-7711, 7696-7715, 7767-7786, 7785-7804, 7786-7801, 7787-7803, 7787-7805, 7787-7806, 7788-7803, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7805, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7808, 7792-7809, 7792-7810, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812, 7794-7811,
20 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7811, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7818, 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7820, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7821, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7825, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7825,
25 7809-7826, 7809-7828, 7810-7825, 7810-7826, 7810-7827, 7810-7829, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7830, 7812-7831, 7813-7829, 7813-7831, 7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7832, 7815-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7833, 7816-7834, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7834, 7817-7835, 7817-7836, 7818-7834, 7818-7835, 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7836, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839, 7821-7836, 7821-7837,
30 7821-7839, 7821-7840, 7822-7837, 7822-7838, 7822-7840, 7822-7841, 7823-7838, 7823-7839, 7823-7839, 7823-7840, 7823-7841, 7823-7842, 7824-7839, 7824-7840, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841, 7825-7842, 7825-7843, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7843, 7826-7844, 7826-7845, 7827-7842, 7827-7843, 7827-7844, 7827-7845, 7827-7846, 7828-7843, 7828-7844, 7828-7845, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7846, 7829-7847,
35 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7847,

7831-7848, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 7837-7856, 7838-7853, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861, 7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861 и 7846-7862.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO: 1 при нацеливании на них антисмысловых соединений или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 60% ингибирование: 48-63, 150-169, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 158-173, 158-177, 600-619, 1135-1154, 1141-1160, 1147-1166, 1153-1172, 1171-1186, 1173-1188, 1175-1190, 1749-1768, 1763-1782, 1763-1782, 1912-1931, 2189-2208, 2191-2210, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2197-2212, 2197-2216, 2223-2238, 2225-2240, 2227-2242, 2238-2257, 2448-2467, 2453-2472, 2455-2474, 2457-2472, 2457-2476, 2459-2474, 2459-2478, 2461-2476, 2461-2480, 2550-2569, 2551-2566, 2552-2571, 2553-2568, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2571, 2554-2572, 2554-2573, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2559-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2583, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2587, 2570-2589, 2571-2588, 2572-2590, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2591, 2574-2593, 2575-2590, 2575-2592, 2575-2594, 2576-2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2578-2594, 2578-2597, 2579-2598, 2580-2596, 2580-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600, 2582-2598, 2582-2599, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2600, 2583-2601, 2583-2602, 2584-2600, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-2602, 2586-2604, 2586-2605, 2587-2603, 2587-2605, 2587-2606, 2588-2603, 2588-2604, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2605, 2589-2606, 2589-2607, 2589-2608, 2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2591-2607, 2591-2609, 2591-2610, 2592-2608, 2592-2609, 2592-2611, 2593-2608, 2593-2609, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2611, 2594-2612, 2594-2613, 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-2612, 2596-2613, 2596-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2615,

2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619,
2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2617, 2602-2618, 2602-2619,
2602-2620, 2602-2621, 2603-2618, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-2619,
2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623,
5 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623,
2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2625, 2608-2626,
2608-2627, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626,
2610-2627, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629,
2611-2630, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629,
10 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2630, 2615-2631,
2615-2631 и 2616-2631.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области
последовательности SEQ ID NO: 2 при нацеливании на них антисмысловых соединений
или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 60% ингибирование: 1685-1704,
15 1686-1705, 1769-1784, 1871-1890, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896,
1879-1894, 1879-1898, 2808-2827, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 3837-3856, 4151-4166,
5890-5909, 5904-5923, 5904-5923, 6406-6425, 6977-6996, 6979-6998, 6981-7000, 6983-6998,
6983-7002, 6985-7000, 6985-7004, 7122-7141, 7683-7702, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707,
7692-7711, 7694-7709, 7696-7711, 7696-7715, 7786-7801, 7787-7806, 7788-7803, 7788-7805,
20 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808,
7791-7809, 7791-7810, 7792-7809, 7792-7810, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812,
7794-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7813, 7796-7814,
7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816,
7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7818,
25 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7823, 7806-7825,
7807-7824, 7807-7825, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7825,
7810-7827, 7810-7829, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7830, 7812-7831, 7813-7829,
7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7832, 7815-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7833,
7816-7834, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7834, 7817-7835, 7817-7836, 7818-7834, 7818-7835,
30 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839,
7821-7837, 7821-7839, 7821-7840, 7822-7838, 7822-7840, 7822-7841, 7823-7838, 7823-7839,
7823-7841, 7823-7842, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841,
7825-7842, 7825-7843, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7844, 7826-7845, 7827-7843, 7827-7844,
7827-7846, 7828-7843, 7828-7844, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7846, 7829-7847,
35 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7847,

7831-7848, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 5 7837-7856, 7838-7853, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861, 7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861, 7846-7862 и 10 7847-7862.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO: 1 при нацеливании на них антисмысловых соединений или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 70% ингибирование: 48-63, 150-169, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 158-173, 158-177, 1135-1154, 1141-1160, 15 1147-1166, 1171-1186, 1173-1188, 1175-1190, 1749-1768, 1763-1782, 1912-1931, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2197-2212, 2197-2216, 2223-2238, 2225-2240, 2227-2242, 2453-2472, 2455-2474, 2457-2472, 2457-2476, 2459-2474, 2461-2476, 2461-2480, 2550-2569, 2551-2566, 2552-2571, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2571, 2554-2572, 2554-2573, 2554-2573, 2555-2572, 2555-2574, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2557-2574, 2557-2576, 20 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2559-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2587, 2570-2589, 2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2591, 2574-2593, 25 2575-2592, 2575-2594, 2576-2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2596, 2578-2597, 2579-2598, 2580-2596, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2600, 2582-2598, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2601, 2583-2602, 2584-2600, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-2605, 2587-2606, 2588-2604, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2605, 2589-2606, 2589-2607, 2589-2608, 2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2609, 2591-2607, 2591-2610, 30 2592-2611, 2593-2608, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2612, 2594-2613, 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 35 2602-2617, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620, 2602-2621, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621,

2603-2622, 2604-2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-2627, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2629, 2611-2630, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2630, 2615-2631 и 2616-2631.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO: 2 при нацеливании на них антисмысловых соединений или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 70% ингибирование: 1685-1704, 1686-1705, 1769-1784, 1871-1890, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896, 1879-1894, 1879-1898, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 4151-4166, 5890-5909, 5904-5923, 5904-5923, 6406-6425, 6983-6998, 6983-7002, 6985-7000, 6985-7004, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707, 7692-7711, 7694-7709, 7696-7711, 7696-7715, 7786-7801, 7787-7806, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7809, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812, 7794-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7827, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7831, 7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7835, 7817-7836, 7818-7834, 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839, 7821-7840, 7822-7841, 7823-7839, 7823-7841, 7823-7842, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841, 7825-7842, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7845, 7827-7846, 7828-7843, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7847, 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 7837-7856, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861,

7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861, 7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861, 7846-7862 и 7847-7862.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO: 1 при нацеливании на них антисмысловых соединений или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 80% ингибирование: 152-171, 154-169, 156-171, 158-173, 1135-1154, 1171-1186, 1173-1188, 1175-1190, 1763-1782, 1912-1931, 2197-2212, 2223-2238, 2225-2240, 2227-2242, 2457-2472, 2459-2474, 2461-2476, 2551-2566, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2573, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2557-2574, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2587, 2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2591, 2574-2593, 2575-2592, 2576-2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2596, 2578-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2600, 2582-2601, 2583-2602, 2584-2603, 2585-2604, 2586-2605, 2587-2606, 2588-2607, 2589-2608, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2609, 2591-2610, 2592-2611, 2593-2608, 2593-2612, 2594-2613, 2595-2611, 2595-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2618, 2602-2621, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2627, 2609-2624, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2629, 2611-2630, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630 и 2616-2631.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO: 2 при нацеливании на них антисмысловых соединений или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 80% ингибирование: 1685-1704, 1686-1705, 1873-1892, 1875-1890, 1877-1892, 1879-1894, 3819-3838, 4151-4166, 5904-5923, 6406-6425, 6985-7000, 7692-7707, 7694-7709, 7696-7711, 7786-7801, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7808, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7809, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7820, 7803-7822,

7804-7821, 7804-7823, 7805-7822, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7826, 7808-7825,
7808-7827, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7827, 7811-7828, 7812-7829, 7812-7831, 7813-7832,
7814-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7835, 7817-7836, 7818-7837, 7819-7838, 7820-7839,
7821-7840, 7822-7841, 7823-7842, 7824-7843, 7825-7841, 7825-7842, 7825-7844, 7826-7845,
5 7827-7846, 7828-7843, 7828-7847, 7829-7848, 7830-7846, 7830-7849, 7831-7850, 7832-7847,
7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851,
7833-7852, 7834-7849, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854,
7836-7851, 7836-7852, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7853, 7837-7856, 7838-7855, 7838-7856,
7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856,
10 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860,
7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860,
7843-7862, 7844-7859, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7846-7862 и 7847-7862.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области
последовательности SEQ ID NO: 1 при нацеливании на них антисмысловых соединений
15 или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 90% ингибирование: 154-169,
156-171, 158-173, 1135-1154, 1171-1186, 1173-1188, 1763-1782, 1912-1931, 2223-2238,
2227-2242, 2459-2474, 2461-2476, 2554-2573, 2555-2574, 2560-2577, 2561-2578, 2561-2579,
2562-2581, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2566-2583, 2567-2584, 2568-2585, 2568-2587,
2569-2586, 2570-2587, 2576-2593, 2577-2594, 2577-2596, 2578-2597, 2580-2599, 2581-2600,
20 2582-2601, 2583-2602, 2584-2603, 2586-2605, 2587-2605, 2587-2606, 2588-2607, 2589-2608,
2590-2607, 2590-2609, 2592-2611, 2595-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2615,
2597-2616, 2598-2613, 2598-2613, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2619,
2601-2617, 2601-2620, 2602-2621, 2603-2622, 2604-2623, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2624,
2606-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2625, 2609-2628, 2611-2627, 2611-2630, 2612-2628,
25 2612-2631, 2613-2629, 2614-2629, 2615-2630 и 2616-2631.

В некоторых вариантах реализации следующие нуклеотидные области
последовательности SEQ ID NO: 2 при нацеливании на них антисмысловых соединений
или олигонуклеотидов демонстрируют по меньшей мере 90% ингибирование: 1685-1704,
1686-1705, 1875-1890, 1877-1892, 1879-1894, 3819-3838, 5904-5923, 6406-6425, 7694-7709,
30 7696-7711, 7789-7808, 7790-7809, 7795-7812, 7795-7813, 7796-7813, 7796-7814, 7797-7814,
7797-7816, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7801-7818, 7802-7819, 7803-7820, 7803-7822,
7804-7821, 7805-7822, 7811-7828, 7812-7829, 7812-7831, 7813-7832, 7815-7834, 7818-7837,
7819-7838, 7821-7840, 7822-7840, 7822-7841, 7825-7842, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7850,
7833-7848, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7853, 7835-7850, 7836-7852, 7836-7855, 7837-7856,

7838-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7859, 7843-7858, 7843-7860 и 7846-7862.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по

5 меньшей мере 50% ингибирование мРНК CFB, №№ ISIS: 516350, 532614, 532632, 532635, 532638, 532639, 532686, 532687, 532688, 532689, 532690, 532691, 532692, 532692, 532693, 532694, 532695, 532696, 532697, 532698, 532699, 532700, 532701, 532702, 532703, 532704, 532705, 532706, 532707, 532770, 532775, 532778, 532780, 532791, 532800, 532809, 532810, 532811, 532917, 532952, 588509, 588510, 588511, 588512, 588513, 588514, 588515, 588516,

10 588517, 588518, 588519, 588520, 588522, 588523, 588524, 588525, 588527, 588528, 588529, 588530, 588531, 588532, 588533, 588534, 588535, 588536, 588537, 588538, 588539, 588540, 588541, 588542, 588543, 588544, 588545, 588546, 588547, 588548, 588549, 588550, 588551, 588552, 588553, 588554, 588555, 588556, 588557, 588558, 588559, 588560, 588561, 588562, 588563, 588564, 588565, 588566, 588567, 588568, 588569, 588570, 588571, 588572, 588573,

15 588574, 588575, 588576, 588577, 588580, 588581, 588585, 588586, 588589, 588590, 588599, 588603, 588606, 588608, 588610, 588614, 588616, 588628, 588631, 588632, 588634, 588636, 588638, 588640, 588645, 588646, 588654, 588656, 588658, 588660, 588662, 588664, 588670, 588672, 588676, 588682, 588688, 588696, 588698, 588807, 588808, 588809, 588813, 588814, 588815, 588819, 588820, 588822, 588823, 588838, 588839, 588840, 588841, 588842, 588846,

20 588847, 588848, 588849, 588850, 588851, 588852, 588853, 588854, 588855, 588856, 588857, 588858, 588859, 588860, 588861, 588862, 588863, 588864, 588865, 588866, 588867, 588868, 588870, 588871, 588872, 588873, 588874, 588875, 588876, 588877, 588878, 588879, 588880, 588881, 588882, 588883, 588884, 598999, 599000, 599001, 599002, 599003, 599004, 599005, 599006, 599007, 599008, 599009, 599010, 599011, 599012, 599013, 599014, 599015, 599018,

25 599019, 599023, 599024, 599025, 599026, 599027, 599028, 599029, 599030, 599031, 599032, 599033, 599034, 599035, 599058, 599062, 599063, 599064, 599065, 599070, 599071, 599072, 599073, 599074, 599076, 599077, 599078, 599079, 599080, 599081, 599082, 599083, 599084, 599085, 599086, 599087, 599088, 599089, 599090, 599091, 599092, 599093, 599094, 599095, 599096, 599097, 599098, 599102, 599119, 599123, 599124, 599125, 599126, 599127, 599128,

30 599132, 599133, 599134, 599135, 599136, 599137, 599138, 599139, 599140, 599141, 599142, 599143, 599144, 599145, 599147, 599148, 599149, 599150, 599151, 599152, 599153, 599154, 599155, 599156, 599157, 599158, 599159, 599178, 599179, 599180, 599181, 599182, 599186, 599187, 599188, 599189, 599190, 599191, 599192, 599193, 599194, 599195, 599196, 599197, 599198, 599199, 599200, 599201, 599202, 599203, 599204, 599205, 599206, 599207, 599208,

35 599209, 599210, 599211, 599212, 599213, 599214, 599215, 599216, 599217, 599218, 599219,

599220, 599221, 599221, 599222, 599223, 599224, 599225, 599226, 599227, 599228, 599229,
599230, 599231, 599232, 599233, 599234, 599235, 599236, 599241, 599247, 599248, 599249,
599255, 599256, 599257, 599258, 599260, 599261, 599262, 599263, 599264, 599265, 599266,
599267, 599268, 599269, 599270, 599271, 599272, 599273, 599274, 599275, 599276, 599277,
5 599278, 599279, 599280, 599297, 599299, 599306, 599307, 599308, 599309, 599311, 599312,
599313, 599314, 599315, 599316, 599317, 599318, 599319, 599320, 599321, 599322, 599323,
599324, 599325, 599326, 599327, 599328, 599329, 599330, 599338, 599349, 599353, 599354,
599355, 599356, 599357, 599358, 599359, 599360, 599361, 599362, 599363, 599364, 599369,
599371, 599372, 599373, 599376, 599378, 599379, 599382, 599383, 599384, 599385, 599386,
10 599387, 599388, 599389, 599390, 599391, 599392, 599393, 599394, 599395, 599396, 599397,
599398, 599399, 599400, 599401, 599402, 599403, 599404, 599405, 599406, 599407, 599408,
599409, 599410, 599412, 599413, 599414, 599415, 599416, 599417, 599418, 599419, 599420,
599421, 599422, 599423, 599424, 599425, 599426, 599433, 599434, 599435, 599436, 599437,
599438, 599439, 599440, 599441, 599442, 599443, 599444, 599445, 599446, 599447, 599448,
15 599450, 599454, 599455, 599456, 599467, 599468, 599469, 599471, 599472, 599473, 599474,
599475, 599476, 599477, 599478, 599479, 599480, 599481, 599482, 599483, 599484, 599485,
599486, 599487, 599488, 599489, 599490, 599491, 599492, 599493, 599494, 599495, 599496,
599497, 599498, 599499, 599500, 599501, 599502, 599503, 599504, 599505, 599506, 599507,
599508, 599509, 599512, 599515, 599518, 599531, 599541, 599541, 599546, 599547, 599548,
20 599549, 599550, 599552, 599553, 599554, 599555, 599557, 599558, 599561, 599562, 599563,
599564, 599565, 599566, 599567, 599568, 599569, 599570, 599577, 599578, 599579, 599580,
599581, 599581, 599582, 599584, 599585, 599586, 599587, 599588, 599589, 599590, 599591,
599592, 599593, 599594, 599595, 601321, 601322, 601323, 601325, 601327, 601328, 601329,
601330, 601332, 601333, 601334, 601335, 601336, 601337, 601338, 601339, 601341, 601342,
25 601343, 601344, 601345, 601346, 601347, 601348, 601349, 601362, 601367, 601368, 601369,
601371, 601372, 601373, 601374, 601375, 601377, 601378, 601380, 601381, 601382, 601383,
601384, 601385, 601386, 601387 и 601388.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или
олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по
30 меньшей мере 50% ингибирование мРНК CFB, SEQ ID NO: 12, 30, 33, 36, 37, 84, 85, 86,
87, 88, 89, 90, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 198, 203, 206,
208, 219, 228, 237, 238, 239, 317, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406,
407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425,
426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,
35 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462,

463, 464, 465, 468, 472, 473, 475, 478, 479, 488, 492, 494, 495, 498, 499, 500, 502, 503, 509,
510, 511, 512, 513, 514, 515, 517, 518, 522, 523, 524, 525, 529, 530, 531, 534, 535, 537, 540,
541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 563,
564, 565, 569, 570, 572, 573, 577, 588, 589, 590, 591, 592, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600,
5 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619,
623, 640, 641, 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, 700, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 711,
712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731,
10 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 745, 746, 747, 748, 749,
750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 758, 759, 760, 761, 762, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772,
773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791,
792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 813, 833, 834, 841, 846, 849, 850, 867 и 873.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или
15 олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по
меньшей мере 60% ингибирование мРНК CFB, №№ ISIS: 516350, 532614, 532635, 532686,
532687, 532688, 532689, 532770, 532800, 532809, 532810, 532811, 532917, 532952, 588512,
588513, 588514, 588515, 588516, 588517, 588518, 588519, 588522, 588523, 588524, 588525,
588527, 588528, 588529, 588530, 588531, 588532, 588533, 588534, 588535, 588536, 588537,
20 588538, 588539, 588540, 588541, 588542, 588543, 588544, 588545, 588546, 588547, 588548,
588549, 588550, 588551, 588552, 588553, 588554, 588555, 588556, 588557, 588558, 588559,
588560, 588561, 588562, 588563, 588564, 588565, 588566, 588567, 588568, 588569, 588570,
588571, 588572, 588573, 588574, 588575, 588576, 588577, 588636, 588638, 588640, 588664,
588676, 588696, 588698, 588807, 588808, 588814, 588815, 588819, 588820, 588840, 588842,
25 588846, 588847, 588848, 588849, 588850, 588851, 588852, 588853, 588854, 588855, 588856,
588857, 588858, 588859, 588860, 588861, 588862, 588863, 588864, 588866, 588867, 588868,
588870, 588871, 588872, 588873, 588874, 588875, 588876, 588877, 588878, 588879, 588880,
588881, 588882, 588883, 588884, 598999, 599000, 599001, 599002, 599003, 599004, 599005,
599006, 599007, 599008, 599009, 599010, 599011, 599012, 599013, 599014, 599015, 599019,
30 599024, 599025, 599026, 599027, 599028, 599029, 599030, 599031, 599032, 599033, 599034,
599035, 599064, 599065, 599071, 599072, 599077, 599078, 599079, 599080, 599083, 599084,
599085, 599086, 599087, 599088, 599089, 599090, 599091, 599092, 599093, 599094, 599095,
599096, 599097, 599125, 599126, 599127, 599133, 599134, 599135, 599136, 599138, 599139,
599140, 599141, 599142, 599148, 599149, 599150, 599151, 599152, 599154, 599155, 599156,
35 599157, 599158, 599159, 599178, 599179, 599180, 599181, 599187, 599188, 599190, 599192,

599193, 599194, 599195, 599196, 599197, 599198, 599199, 599200, 599201, 599202, 599203,
599204, 599205, 599206, 599207, 599208, 599209, 599210, 599211, 599212, 599213, 599214,
599215, 599216, 599217, 599218, 599219, 599220, 599221, 599222, 599223, 599224, 599225,
599226, 599227, 599228, 599229, 599230, 599231, 599232, 599233, 599234, 599235, 599236,
5 599247, 599255, 599256, 599257, 599263, 599264, 599265, 599266, 599270, 599271, 599272,
599273, 599274, 599275, 599276, 599277, 599278, 599279, 599280, 599306, 599307, 599308,
599311, 599312, 599313, 599314, 599315, 599316, 599317, 599318, 599319, 599320, 599321,
599322, 599323, 599324, 599325, 599327, 599328, 599329, 599330, 599349, 599353, 599355,
599356, 599357, 599358, 599359, 599360, 599361, 599362, 599363, 599364, 599369, 599371,
10 599372, 599373, 599376, 599378, 599379, 599382, 599384, 599386, 599387, 599388, 599389,
599390, 599391, 599392, 599393, 599394, 599395, 599396, 599397, 599398, 599399, 599400,
599401, 599402, 599403, 599404, 599405, 599406, 599407, 599408, 599409, 599410, 599412,
599413, 599414, 599415, 599416, 599417, 599418, 599419, 599420, 599421, 599422, 599423,
599424, 599425, 599433, 599434, 599435, 599436, 599437, 599438, 599439, 599440, 599441,
15 599442, 599443, 599444, 599445, 599446, 599447, 599448, 599456, 599467, 599468, 599471,
599472, 599473, 599474, 599475, 599476, 599477, 599478, 599479, 599480, 599481, 599482,
599483, 599484, 599485, 599486, 599487, 599488, 599489, 599490, 599491, 599492, 599493,
599494, 599495, 599496, 599497, 599498, 599499, 599500, 599501, 599502, 599503, 599504,
599505, 599506, 599507, 599508, 599512, 599531, 599547, 599548, 599549, 599552, 599553,
20 599554, 599555, 599557, 599558, 599562, 599563, 599564, 599565, 599566, 599567, 599568,
599569, 599570, 599577, 599578, 599579, 599580, 599581, 599582, 599584, 599585, 599586,
599587, 599588, 599589, 599590, 599591, 599592, 599593, 599594, 599595, 601323, 601327,
601329, 601332, 601333, 601333, 601334, 601335, 601336, 601338, 601339, 601341, 601342,
601343, 601344, 601345, 601346, 601347, 601348, 601349, 601368, 601369, 601371, 601372,
25 601374, 601375, 601377, 601378, 601380, 601381, 601382, 601383, 601384, 601385, 601386,
601387 и 601388.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или
олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по
меньшей мере 60% ингибирование мРНК CFB, SEQ ID NO: 12, 33, 84, 85, 86, 87, 198, 228,
30 237, 238, 239, 317, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 410,
411, 412, 413, 414, 415, 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, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 472, 473,
513, 514, 515, 531, 537, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555,
35 556, 557, 558, 564, 565, 569, 570, 577, 590, 592, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603,

604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 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, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 700, 704, 706, 707, 708, 709, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 758, 759, 760, 761, 767, 768, 770, 772, 773, 774, 775, 775, 776, 776, 777, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 783, 784, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 813, 833, 834, 841, 846, 849 и 850.

10 В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по меньшей мере 70% ингибирование мРНК CFB, №№ ISIS: 516350, 532614, 532686, 532687, 532688, 532770, 532800, 532809, 532810, 532811, 532917, 532952, 588512, 588513, 588514, 588515, 588516, 588517, 588518, 588524, 588529, 588530, 588531, 588532, 588533, 588534, 15 588535, 588536, 588537, 588538, 588539, 588540, 588541, 588542, 588543, 588544, 588545, 588546, 588547, 588548, 588549, 588550, 588551, 588552, 588553, 588554, 588555, 588556, 588557, 588558, 588559, 588560, 588561, 588562, 588563, 588564, 588565, 588568, 588569, 588570, 588571, 588572, 588573, 588574, 588575, 588577, 588636, 588638, 588640, 588696, 588698, 588807, 588814, 588815, 588819, 588842, 588847, 588848, 588849, 588850, 588851, 20 588852, 588853, 588856, 588857, 588858, 588859, 588860, 588861, 588862, 588863, 588866, 588867, 588870, 588871, 588872, 588873, 588874, 588875, 588876, 588877, 588878, 588879, 588880, 588881, 588882, 588883, 588884, 599000, 599001, 599003, 599004, 599005, 599008, 599009, 599010, 599011, 599014, 599015, 599024, 599025, 599027, 599028, 599029, 599030, 599031, 599032, 599033, 599034, 599072, 599077, 599080, 599085, 599086, 599087, 599088, 25 599089, 599090, 599091, 599093, 599094, 599095, 599096, 599097, 599125, 599126, 599134, 599138, 599139, 599148, 599149, 599150, 599151, 599152, 599154, 599155, 599156, 599157, 599158, 599187, 599188, 599193, 599195, 599196, 599197, 599198, 599199, 599200, 599201, 599202, 599203, 599204, 599205, 599206, 599207, 599208, 599210, 599211, 599212, 599213, 599214, 599215, 599216, 599217, 599218, 599219, 599220, 599221, 599222, 599223, 599224, 30 599225, 599226, 599227, 599228, 599229, 599230, 599231, 599232, 599233, 599234, 599235, 599236, 599266, 599272, 599272, 599273, 599274, 599275, 599277, 599278, 599279, 599280, 599280, 599306, 599311, 599312, 599313, 599314, 599315, 599316, 599317, 599318, 599319, 599320, 599321, 599322, 599323, 599325, 599327, 599328, 599329, 599330, 599355, 599357, 599358, 599359, 599360, 599361, 599362, 599363, 599364, 599369, 599371, 599372, 599373, 35 599378, 599379, 599382, 599384, 599386, 599387, 599388, 599389, 599390, 599391, 599392,

599393, 599394, 599395, 599396, 599397, 599398, 599399, 599400, 599401, 599402, 599403, 599404, 599405, 599406, 599407, 599408, 599409, 599410, 599413, 599414, 599415, 599416, 599417, 599418, 599419, 599420, 599421, 599422, 599423, 599424, 599433, 599434, 599435, 599436, 599437, 599438, 599439, 599440, 599441, 599442, 599443, 599445, 599446, 599447, 5 599448, 599472, 599473, 599474, 599475, 599476, 599477, 599478, 599479, 599480, 599481, 599482, 599483, 599484, 599485, 599486, 599487, 599488, 599489, 599490, 599491, 599492, 599493, 599494, 599495, 599496, 599497, 599498, 599499, 599500, 599501, 599502, 599503, 599504, 599505, 599506, 599507, 599508, 599512, 599547, 599548, 599552, 599553, 599554, 599555, 599558, 599562, 599563, 599564, 599566, 599567, 599568, 599569, 599570, 599577, 10 599578, 599579, 599580, 599581, 599582, 599585, 599586, 599587, 599588, 599589, 599590, 599591, 599592, 599593, 599594, 599595, 601332, 601335, 601341, 601343, 601344, 601345, 601346, 601347, 601348, 601349, 601371, 601372, 601380, 601382, 601383, 601384, 601385, 601386 и 601387.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по 15 меньшей мере 70% ингибирование мРНК CFB, SEQ ID NO: 12, 84, 85, 86, 198, 228, 237, 238, 239, 317, 395, 396, 397, 398, 399, 402, 403, 404, 405, 407, 408, 410, 411, 412, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 20 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 464, 465, 472, 473, 513, 514, 515, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 564, 565, 569, 592, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 653, 654, 655, 656, 659, 660, 662, 663, 664, 665, 666, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 677, 678, 679, 680, 25 682, 683, 684, 686, 687, 688, 689, 706, 708, 709, 711, 712, 713, 714, 715, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 767, 768, 773, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 793, 794, 795, 797, 798, 799, 813, 833, 834, 841, 846, 849, 867 и 873.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по 30 меньшей мере 80% ингибирование мРНК CFB, №№ ISIS: 532686, 532809, 532810, 532811, 532917, 532952, 588512, 588517, 588518, 588533, 588534, 588535, 588536, 588537, 588538, 588539, 588540, 588542, 588543, 588544, 588545, 588546, 588547, 588548, 588549, 588550, 35 588551, 588552, 588553, 588554, 588555, 588556, 588557, 588558, 588559, 588560, 588561,

588562, 588563, 588564, 588565, 588571, 588638, 588640, 588696, 588698, 588807, 588814,
588849, 588850, 588851, 588853, 588857, 588858, 588859, 588860, 588861, 588862, 588863,
588866, 588867, 588871, 588872, 588873, 588874, 588875, 588876, 588877, 588878, 588879,
588880, 588881, 588882, 588883, 599001, 599024, 599025, 599033, 599086, 599087, 599088,
5 599089, 599093, 599094, 599095, 599096, 599134, 599139, 599148, 599149, 599151, 599154,
599155, 599156, 599158, 599188, 599195, 599196, 599198, 599201, 599202, 599203, 599204,
599205, 599206, 599207, 599212, 599213, 599215, 599216, 599217, 599218, 599219, 599220,
599221, 599222, 599223, 599224, 599225, 599226, 599227, 599228, 599229, 599230, 599231,
599232, 599233, 599234, 599235, 599236, 599272, 599273, 599275, 599277, 599278, 599279,
10 599280, 599311, 599313, 599314, 599316, 599317, 599318, 599320, 599321, 599322, 599323,
599327, 599328, 599329, 599330, 599355, 599357, 599358, 599359, 599360, 599361, 599362,
599363, 599364, 599371, 599372, 599373, 599378, 599379, 599382, 599384, 599386, 599387,
599388, 599389, 599390, 599391, 599392, 599393, 599397, 599398, 599399, 599400, 599401,
599403, 599404, 599405, 599407, 599408, 599409, 599410, 599413, 599414, 599415, 599416,
15 599417, 599418, 599419, 599420, 599421, 599422, 599423, 599424, 599433, 599434, 599435,
599436, 599437, 599438, 599439, 599440, 599441, 599445, 599446, 599447, 599448, 599474,
599476, 599477, 599479, 599481, 599482, 599483, 599485, 599486, 599487, 599488, 599489,
599490, 599491, 599492, 599494, 599495, 599496, 599497, 599498, 599499, 599500, 599502,
599503, 599504, 599505, 599506, 599507, 599508, 599547, 599552, 599553, 599554, 599558,
20 599563, 599567, 599568, 599569, 599570, 599577, 599578, 599581, 599582, 599585, 599587,
599588, 599590, 599591, 599592, 599593, 599594, 601332, 601344, 601345, 601382, 601383 и
601385.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или
олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по
25 меньшей мере 80% ингибирование мРНК CFB, SEQ ID NO: 84, 237, 238, 239, 317, 395,
397, 411, 412, 413, 414, 415, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 425, 426, 427, 429, 430, 431,
433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451,
452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 472, 473, 514, 515, 542,
543, 544, 545, 546, 547, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 564, 595, 599, 600, 601, 602,
30 603, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 646, 655, 660, 662, 663,
666, 669, 670, 671, 672, 673, 675, 676, 677, 678, 679, 682, 684, 686, 687, 688, 689, 706, 708,
709, 711, 712, 713, 714, 715, 720, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 729, 730, 731, 732, 733, 736,
737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755,
756, 768, 775, 776, 778, 781, 782, 783, 784, 785, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 799,
35 813, 833, 834, 841, 849, 867 и 873.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по меньшей мере 90% ингибирование мРНК CFB, №№ ISIS: 532686, 532811, 532917, 588536, 588537, 588538, 588539, 588544, 588545, 588546, 588548, 588551, 588552, 588553, 588554, 588555, 588556, 588557, 588558, 588559, 588560, 588561, 588562, 588564, 588638, 588640, 588696, 588698, 588849, 588850, 588851, 588860, 588866, 588867, 588872, 588873, 588874, 588876, 588877, 588878, 588879, 588881, 588883, 599149, 599188, 599203, 599206, 599220, 599221, 599222, 599223, 599224, 599225, 599226, 599227, 599228, 599229, 599235, 599236, 599279, 599280, 599314, 599321, 599362, 599378, 599390, 599391, 599398, 599399, 599404, 599413, 599414, 599416, 599419, 599420, 599422, 599435, 599437, 599438, 599441, 599483, 599494, 599508, 599552, 599553, 599554, 599568, 599570, 599577, 599581, 599591, 599592 и 599593.

В некоторых вариантах реализации следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды нацелены на область нуклеиновой кислоты CFB и осуществляют по меньшей мере 90% ингибирование мРНК CFB, SEQ ID NO: 84, 238, 239, 317, 412, 413, 420, 421, 426, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 442, 443, 444, 445, 446, 448, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 464, 465, 472, 473, 514, 515, 542, 543, 544, 545, 546, 551, 553, 555, 556, 599, 600, 601, 602, 610, 616, 617, 618, 662, 666, 670, 676, 677, 678, 688, 689, 713, 723, 729, 730, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 755, 756, 768, 783, 793, 833 и 867.

В некоторых вариантах реализации соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах нуклеотидов 2193-2212, 2195-2210, 2457-2476, 2571-2590, 2584-2603, 2588-2607, 2592-2611, 2594-2613, 2597-2616, 2600-2619 или 2596-2611 последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах реализации соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598.

В некоторых вариантах реализации соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598.

В некоторых вариантах реализации любое из вышеуказанных соединений или олигонуклеотидов содержит по меньшей мере одну модифицированную

межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеотидное основание.

В некоторых вариантах реализации любое из вышеуказанных соединений или олигонуклеотидов содержит по меньшей мере один модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтильную группу. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, такой как группа 4'-CH(CH₃)-O-2', группа 4'-CH₂-O-2' или группа 4'-(CH₂)₂-O-2'.

В некоторых вариантах реализации модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, такую как фосфоротриатная межнуклеозидная связь.

В некоторых вариантах реализации любое из вышеуказанных соединений или олигонуклеотидов содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеотидное основание, такое как 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации любое из вышеуказанных соединений или олигонуклеотидов содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов,

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом, и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеотидных оснований, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 или 598.

В некоторых вариантах реализации модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеотидных оснований, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453 или 455, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из пяти связанных нуклеозидов,

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом, при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит 2'-О-

метоксиэтил-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации соединение содержит или состоит из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, состоящую из последовательности, представленной в SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453 или 455, при этом указанный олигонуклеотид содержит:

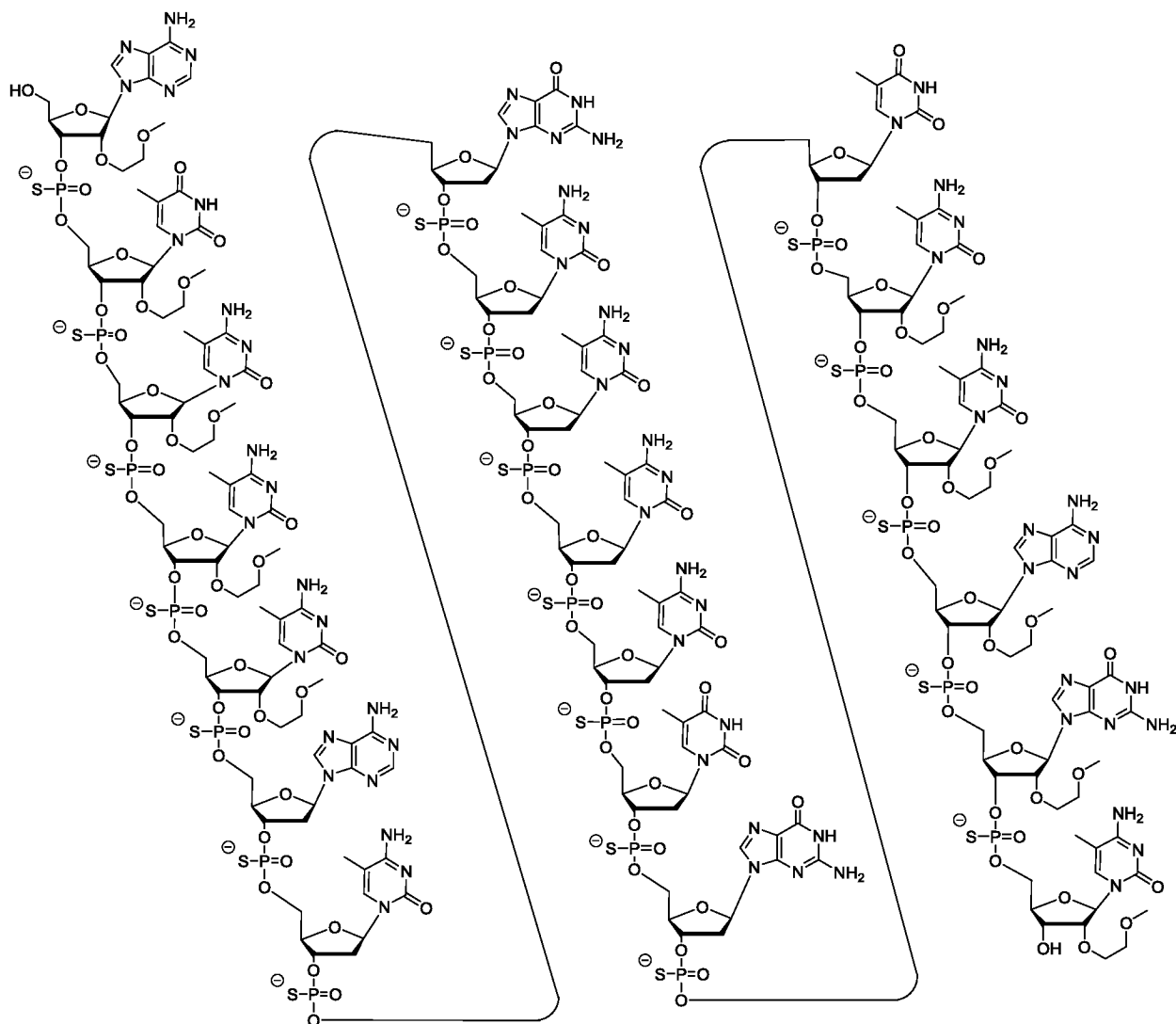
гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из пяти связанных нуклеозидов,

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом, при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит 2'-О-метоксиэтил-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации соединение содержит ISIS 588540. В некоторых вариантах реализации соединение состоит из ISIS 588540. В некоторых вариантах реализации ISIS 588540 имеет следующую химическую структуру:



В некоторых вариантах реализации соединение содержит или состоит из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 16 связанных нуклеозидов, имеющего последовательность нуклеотидных оснований, состоящую из последовательности, представленной в SEQ ID NO: 549, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом; при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации соединение содержит или состоит из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 16 связанных

нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 598, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5 сегмент 5'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом; при этом сегмент 5'-крыло содержит 2'-О-метоксиэтил-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар и сEt-сахар в 5'-3'-направлении; при этом сегмент 3'-крыло содержит сEt-сахар, сEt-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в 5'-3'-направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В любом из вышеприведенных вариантов реализации соединения или олигонуклеотид может быть по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% комплементарен нуклеиновой кислоте, кодирующей CFB.

В любом из вышеприведенных вариантов реализации соединения или олигонуклеотид может быть одноцепочечным.

В некоторых вариантах реализации соединения или композиции, описанные в настоящем документе, эффективны в соответствии с по меньшей мере одной из IC₅₀ *in vitro*, составляющей 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 45 нМ, менее 40 нМ, менее 35 нМ, менее 30 нМ, менее 25 нМ или менее 20 нМ.

В некоторых вариантах реализации соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются в высшей степени переносимыми, о чем свидетельствует по меньшей мере одно из: повышения значения аланинтрансаминазы (АЛТ) или аспартаттрансаминазы (АСТ) не более чем в 4 раза, в 3 раза или в 2 раза по сравнению с животными, получавшими лечение физиологическим раствором, или увеличения массы печени, селезенки или почки не более чем на 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% или 2%. В некоторых вариантах реализации соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются в высшей степени переносимыми, о чем свидетельствует отсутствие повышения уровня АЛТ или АСТ по сравнению с животными, получавшими лечение физиологическим раствором. В некоторых вариантах реализации соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются в высшей степени переносимыми, о чем свидетельствует отсутствие увеличения массы печени, селезенки

или почки по сравнению с животными, получавшими лечение физиологическим раствором.

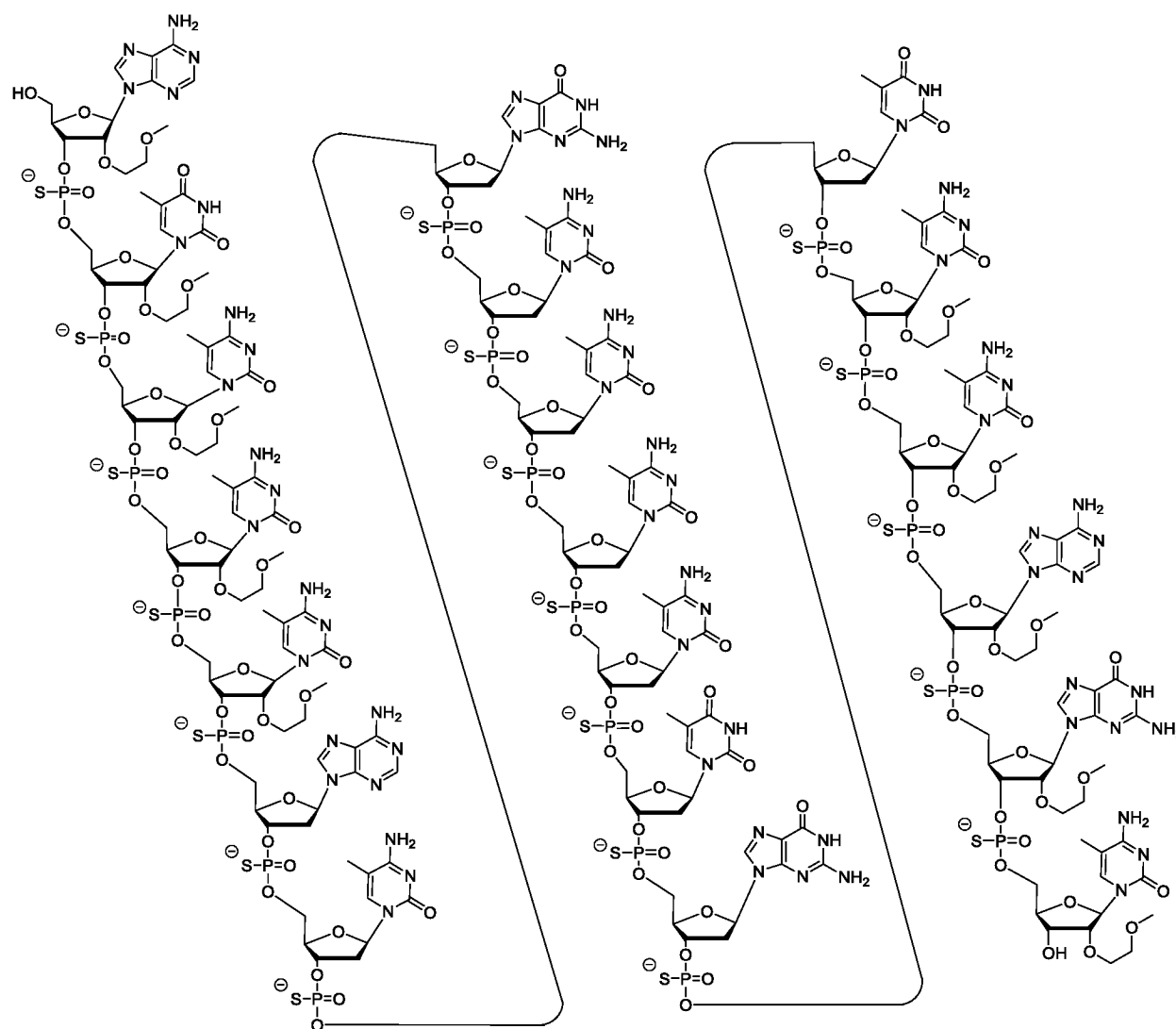
В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая соединение согласно любому из вышеупомянутых вариантов реализации или его соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых вариантах реализации указанная композиция имеет вязкость менее приблизительно 40 сантипуаз (сП), менее приблизительно 30 сантипуаз (сП), менее приблизительно 20 сантипуаз (сП), менее приблизительно 15 сантипуаз (сП) или менее приблизительно 10 сантипуаз (сП). В некоторых вариантах реализации композиция, имеющая любое из вышеупомянутых значений вязкости, содержит соединение, предложенное согласно настоящему изобретению, в концентрации приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 125 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 175 мг/мл, приблизительно 200 мг/мл, приблизительно 225 мг/мл, приблизительно 250 мг/мл, приблизительно 275 мг/мл или приблизительно 300 мг/мл. В некоторых вариантах реализации композиция, имеющая любое из вышеупомянутых значений вязкости и/или концентрации соединения, имеет температуру, представляющую собой комнатную температуру, или приблизительно 20°C, приблизительно 21°C, приблизительно 22°C, приблизительно 23°C, приблизительно 24°C, приблизительно 25°C, приблизительно 26°C, приблизительно 27°C, приблизительно 28°C, приблизительно 29°C или приблизительно 30°C.

В некоторых вариантах реализации способ лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, у субъекта включает введение указанному субъекту специфического ингибитора фактора В комплемента (CFB), что таким образом позволяет лечить, предотвращать или облегчать указанное заболевание. В некоторых вариантах реализации альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне, выше нормального. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB, такое как антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на CFB. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из

модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из

5 модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548,

10 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из ISIS 588540, который имеет следующую химическую структуру:



В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой дегенерацию

15 желтого пятна, такую как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), которая может представлять собой влажную форму AMD или сухую форму AMD. В некоторых вариантах

реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание почек, такое как волчаночный нефрит, системная красная волчанка (SLE), болезнь плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрит (C3GN), CFHR5-нефропатия или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любая комбинация указанных заболеваний.

В некоторых вариантах реализации способ лечения, предотвращения или облегчения дегенерации желтого пятна, такой как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), у субъекта включает введение указанному субъекту CFB-специфичного ингибитора, что таким образом позволяет лечить, предотвращать или облегчать AMD, такую как влажная форма AMD и сухая форма AMD. В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. Географическая атрофия считается запущенной сухой формой AMD, в которую вовлечена дегенерация сетчатки. В некоторых вариантах реализации субъект демонстрирует альтернативный путь активации комплемента, который активируется на уровне, выше нормального. В некоторых вариантах реализации введение антисмыслового соединения уменьшает или ингибирует накопление уровней C3 в глазу, таких как уровни белка C3. В некоторых вариантах реализации введение антисмыслового соединения снижает уровень отложений C3 в глазу или ингибирует накопление отложений C3 в глазу. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB, такое как антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на CFB. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из ISIS 532770, 532800,

532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430. В некоторых вариантах реализации соединение вводят субъекту парентерально.

В некоторых вариантах реализации способ лечения, предотвращения или облегчения заболевания почек, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, у субъекта включает введение указанному субъекту специфического ингибитора фактора В комплемента (CFB), что таким образом позволяет лечить, предотвращать или облегчать указанное заболевание почек. В некоторых вариантах реализации альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне, выше нормального. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB, такое как антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на CFB. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430. В некоторых вариантах реализации соединение вводят субъекту парентерально. В некоторых вариантах реализации заболевание почек представляет собой волчаночный нефрит, системную красную волчанку (SLE), болезнь плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрит (C3GN), CFHR5-нефропатию или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любую комбинацию указанных заболеваний. В некоторых вариантах реализации заболевание почек связано с отложениями C3, такими как отложения C3 в клубочке. В некоторых вариантах реализации заболевание почек связано с уровнями циркулирующего C3, которые ниже нормальных, такими как уровни C3 в сыворотке или плазме. В некоторых вариантах

реализации введение соединения снижает или ингибирует накопление уровней С3 в почке, таких как уровни белка С3. В некоторых вариантах реализации введение соединения снижает уровень отложений С3 в почке или ингибирует накопление отложений С3 в почке, таких как уровни С3 в клубочке. В некоторых вариантах реализации присутствие или

5 риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, у субъекта определяют, например, путем детектирования уровней комплемента или уровней мембраноатакующего комплекса в крови субъекта и/или путем выполнения генетического теста на предмет генных мутаций факторов комплемента, связанных с указанным заболеванием.

10 В некоторых вариантах реализации способ ингибирования экспрессии фактора В комплемента (CFB) у субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включает введение указанному субъекту ингибитора, специфичного в

15 отношении фактора В комплемента (CFB), что таким образом позволяет ингибировать экспрессию CFB у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение ингибитора позволяет ингибировать экспрессию CFB в глазу. В некоторых вариантах реализации субъект страдает от или у него присутствует риск развития возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), такой как влажная форма AMD и сухая форма AMD. В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую

20 атрофию. В некоторых вариантах реализации введение ингибитора позволяет ингибировать экспрессию CFB в почке, например, в клубочке. В некоторых вариантах реализации субъект страдает от или у него присутствует риск развития волчаночного нефрита, системной красной волчанки (SLE), болезни плотного осадка (DDD), С3-гломерулонефрита (C3GN), CFHR5-нефропатии или атипичного гемолитико-уремического

25 синдрома (aHUS), или любой комбинации указанных заболеваний. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по

30 меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из

35 любой из SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из

модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430. В некоторых вариантах реализации соединение вводят субъекту парентерально.

В некоторых вариантах реализации способ уменьшения или ингибирования накопления отложений C3 в глазу субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включает введение указанному субъекту ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB), что таким образом позволяет уменьшать или ингибировать накопление отложений C3 в глазу субъекта. В некоторых вариантах реализации субъект имеет или подвержен риску развития возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), такой как влажная форма AMD и сухая форма AMD. В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. В некоторых вариантах реализации ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430. В некоторых вариантах реализации соединение вводят субъекту парентерально.

В некоторых вариантах реализации способ уменьшения или ингибирования накопления отложений C3 в почке субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включает введение указанному субъекту ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB), что таким образом позволяет уменьшать или ингибировать накопление отложений C3 в почке субъекта. В некоторых вариантах реализации субъект страдает от или у него присутствует риск развития волчаночного нефрита, системной красной волчанки (SLE), болезни плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрита (C3GN), CFHR5-нефропатии или атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), или любой комбинации указанных заболеваний. В некоторых вариантах реализации ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 6-808. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598. В некоторых вариантах реализации CFB-специфичный ингибитор представляет собой соединение, содержащее или состоящее из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430. В некоторых вариантах реализации соединение вводят субъекту парентерально.

Некоторые варианты реализации относятся к соединению или композиции, описанной в настоящем документе, для применения в терапии. Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных

оснований SEQ ID NO: 6-808, для применения в терапии. Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из

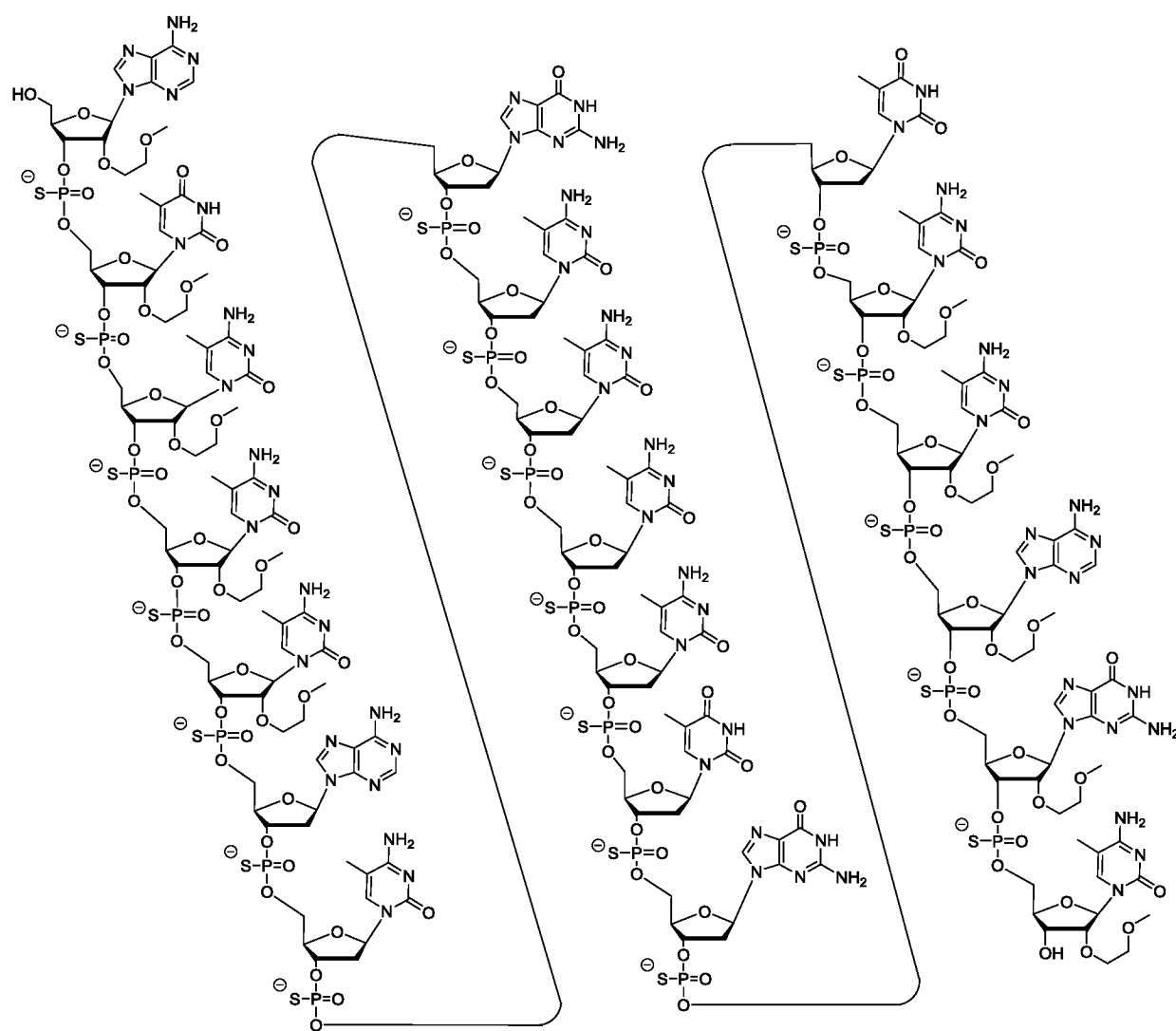
5 SEQ ID NO: 6-808, для применения в терапии. Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598, для применения в терапии. Некоторые варианты реализации
10 относятся к соединению, содержащему или состоящему из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430, для применения в терапии.

Некоторые варианты реализации относятся к соединению или композиции, описанной в настоящем документе, для применения для лечения заболевания, связанного
15 с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных
20 оснований SEQ ID NO: 6-808, для применения для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из
25 любой из SEQ ID NO: 6-808, для применения для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из
30 любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598, для применения для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430, для применения для лечения заболевания,
35 связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. В некоторых

вариантах реализации альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне, выше нормального. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой дегенерацию желтого пятна, такую как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), которая может представлять собой влажную форму AMD или сухую форму AMD.

- 5 В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание почек, такое как волчаночный нефрит, системная красная волчанка (SLE), болезнь плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрит (C3GN), CFHR5-нефропатия или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любая комбинация
- 10 указанных заболеваний.

Некоторые варианты реализации относятся к соединению, содержащему или состоящему из ISIS 588540, который имеет следующую химическую структуру:



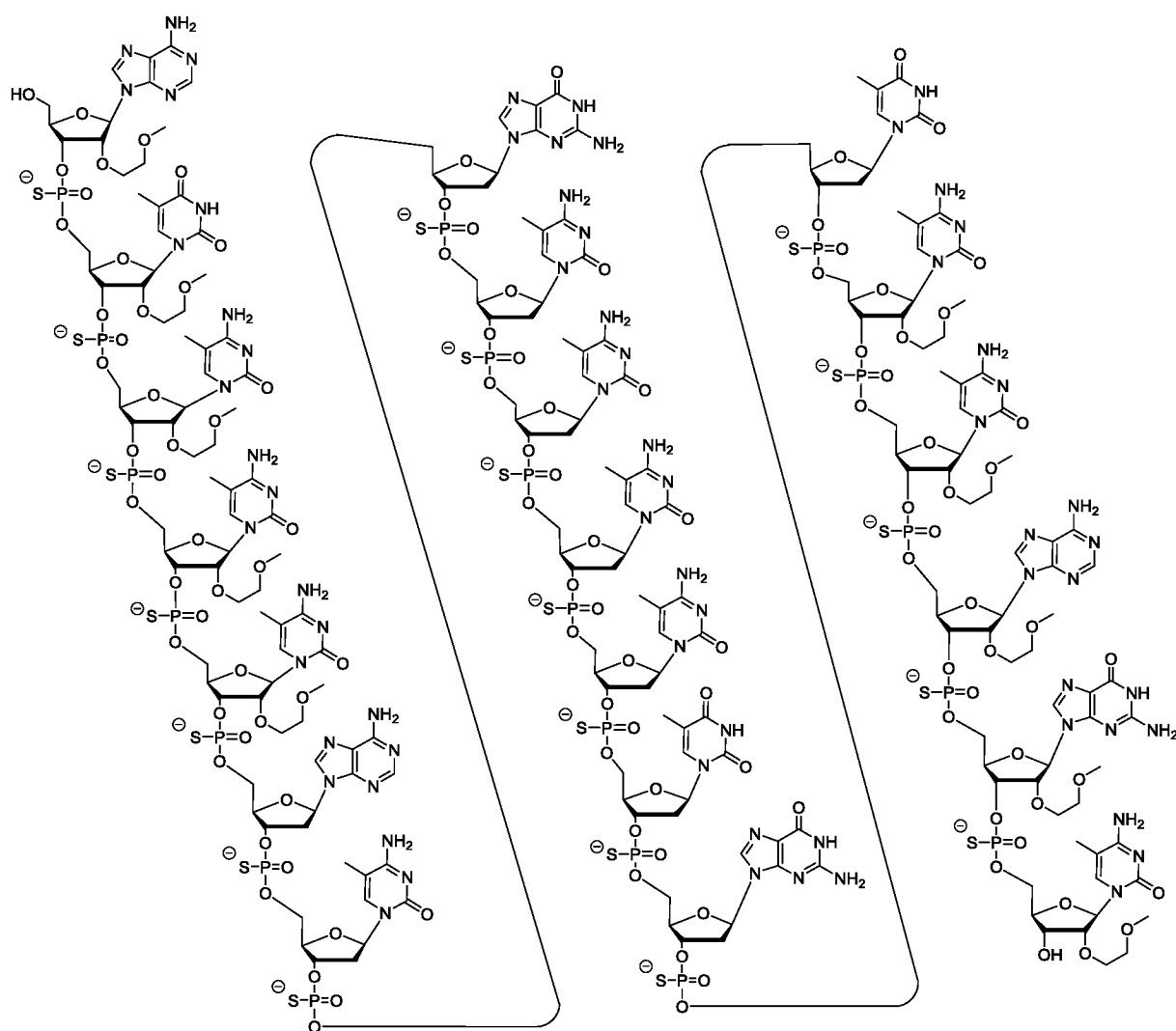
- 15 для применения для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. В некоторых вариантах реализации альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне, выше нормального. В некоторых

вариантах реализации заболевание представляет собой дегенерацию желтого пятна, такую как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), которая может представлять собой влажную форму AMD или сухую форму AMD. В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание почек, такое как волчаночный нефрит, системная красная волчанка (SLE), болезнь плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрит (C3GN), CFHR5-нефропатия или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любая комбинация указанных заболеваний.

Некоторые варианты реализации относятся к применению соединения или композиции, описанной в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к применению соединения, содержащего или состоящего из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к применению соединения, содержащего или состоящего из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 6-808, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к применению соединения, содержащего или состоящего из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеотидных оснований, содержащую или состоящую из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. Некоторые варианты реализации относятся к применению соединения, содержащего или состоящего из ISIS 532770, 532800, 532809, 588540, 588544, 588548, 588550, 588553, 588555, 588848 или 594430, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. В некоторых вариантах реализации альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне, выше нормального. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой

дегенерацию желтого пятна, такую как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), которая может представлять собой влажную форму AMD или сухую форму AMD. В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание почек, такое как волчаночный нефрит, системная красная волчанка (SLE), болезнь плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрит (C3GN), CFHR5-нефропатия или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любая комбинация указанных заболеваний.

Некоторые варианты реализации относятся к применению соединения, содержащего или состоящего из ISIS 588540, который имеет следующую химическую структуру:



для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента. В некоторых вариантах реализации альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне, выше нормального. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой

дегенерацию желтого пятна, такую как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), которая может представлять собой влажную форму AMD или сухую форму AMD. В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание почек, такое как волчаночный нефрит, системная красная волчанка (SLE), болезнь плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрит (C3GN), CFHR5-нефропатия или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любая комбинация указанных заболеваний.

В любом из вышеприведенных вариантов реализации CFB-специфичный ингибитор может представлять собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение содержит антисмысловой олигонуклеотид, например, антисмысловой олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, 12-30 связанных нуклеозидов или 20 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации антисмысловой олигонуклеотид по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарен любой из последовательностей нуклеотидных оснований, представленных в SEQ ID NO: 1-5. В некоторых вариантах реализации антисмысловой олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеотидное основание. В некоторых вариантах реализации модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-О-метоксиэтил-сахар, и модифицированное нуклеотидное основание представляет собой 5-метилцитозин. В некоторых вариантах реализации модифицированный олигонуклеотид содержит гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; сегмент 5'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов; и сегмент 3'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов; при этом указанный гэп-сегмент непосредственно примыкает и расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом, и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации антисмысловой олигонуклеотид вводят парентерально. Например, в некоторых вариантах реализации антисмысловой олигонуклеотид может быть введен посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, интраперитонеальное введение или интракраниальное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

Антисмысловые соединения

Олигомерные соединения включают, но не ограничиваются ими, олигонуклеотиды, олигонуклеозиды, аналоги олигонуклеотидов, миметики олигонуклеотидов, антисмысловые соединения, антисмысловые олигонуклеотиды и siРНК. Олигомерное соединение может быть «антисмысловым» по отношению к целевой нуклеиновой кислоте, т.е. оно способно гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой путем образования водородных связей.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение содержит последовательность нуклеотидных оснований, которая при записи в 5'-3'-направлении содержит обратно-комплементарную последовательность целевого сегмента целевой нуклеиновой кислоты, на которую она нацелена.

В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 10 до 30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 12 до 30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 12 до 22 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 14 до 30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 14 до 20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 15 до 30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 15 до 20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 16 до 30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 16 до 20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 17 до 30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 17 до 20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 18 до 30 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 18 до 21 субъединицы. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 18 до 20 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет от 20 до 30 субъединиц. Другими словами, такие антисмысловые соединения представляют собой от 12 до 30 связанных субъединиц, от 14 до 30 связанных субъединиц, от 14 до 20 субъединиц, от 15 до 30 субъединиц, от 15 до 20 субъединиц, от 16 до 30 субъединиц, от 16 до 20 субъединиц, от 17 до 30 субъединиц, от 17 до 20 субъединиц, от 18 до 30 субъединиц, от 18 до 20 субъединиц, от 18 до 21

субъединицы, от 20 до 30 субъединиц или от 12 до 22 связанных субъединиц соответственно. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет 14 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет 16 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет 17 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет 18 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет 19 субъединиц. В некоторых вариантах реализации длина антисмыслового соединения составляет 20 субъединиц. В других вариантах реализации антисмысловое соединение представляет собой от 8 до 80, от 12 до 50, от 13 до 30, от 13 до 50, от 14 до 30, от 14 до 50, от 15 до 30, от 15 до 50, от 16 до 30, от 16 до 50, от 17 до 30, от 17 до 50, от 18 до 22, от 18 до 24, от 18 до 30, от 18 до 50, от 19 до 22, от 19 до 30, от 19 до 50 или от 20 до 30 связанных субъединиц. В некоторых таких вариантах реализации длина антисмысловых соединений составляет 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 характеризуется диапазоном, определяемым любыми двумя из значений, указанных выше. В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, а связанные субъединицы представляют собой нуклеотиды.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые олигонуклеотиды могут быть усеченными или укороченными. Например, одна субъединица может быть делетирована с 5'-конца (5'-укорачивание) или, в качестве альтернативы, с 3'-конца (3'-укорачивание). Усеченное или укороченное антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту CFB, может содержать делецию двух субъединиц с 5'-конца или, в качестве альтернативы, может содержать делецию двух субъединиц с 3'-конца антисмыслового соединения. В качестве альтернативы, делетируемые нуклеозиды могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например, в антисмысловом соединении, содержащем делецию одного нуклеозида с 5'-конца и делецию одного нуклеозида с 3'-конца.

В случае, когда в удлиненном антисмысловом соединении присутствует одна дополнительная субъединица, указанная дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце антисмыслового соединения. В случае, когда присутствуют две или более дополнительных субъединиц, указанные присоединяемые субъединицы могут примыкать друг с другом, например, в антисмысловом соединении,

содержащем две субъединицы, присоединенные к 5'-концу (5'-присоединение) или, в качестве альтернативы, к 3'-концу (3'-присоединение) указанного антисмыслового соединения. В качестве альтернативы, присоединяемые субъединицы могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например, в антисмысловом соединении, содержащем одну субъединицу, присоединенную к 5'-концу, и одну субъединицу, присоединенную к 3'-концу.

Можно увеличивать или уменьшать длину антисмыслового соединения, такого как антисмысловой олигонуклеотид, и/или вводить в него несоответствующие основания без устранения активности. Например, в Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992) тестировали серию антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеотидных оснований на способность индуцировать расщепление целевой РНК в модели с инъекцией ооцитов. Антисмысловые олигонуклеотиды длиной 25 нуклеотидных оснований с 8 или 11 несоответствующими основаниями возле концов указанных антисмысловых олигонуклеотидов были способны направлять специфичное расщепление целевой мРНК, хотя и в меньшей степени, чем антисмысловые олигонуклеотиды, не содержащие таких несоответствий. Подобным образом, специфичного в отношении цели расщепления достигали с использованием антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13 нуклеотидных оснований, в том числе тех, которые содержали 1 или 3 несоответствия.

Gautschi et al. (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, на 100% комплементарного мРНК bcl-2 и содержащего 3 несоответствия мРНК bcl-xL, уменьшать экспрессию как bcl-2, так и bcl-xL *in vitro* и *in vivo*. Более того, данный олигонуклеотид демонстрировал сильную противоопухолевую активность *in vivo*.

Maher и Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) тестировали серию tandemных антисмысловых олигонуклеотидов длиной 14 нуклеотидных оснований и антисмысловых олигонуклеотидов длиной 28 и 42 нуклеотидных основания, состоящих из последовательности двух или трех tandemных антисмысловых олигонуклеотидов соответственно, на способность останавливать трансляцию дигидрофолатредуктазы (DHFR) человека в анализе с ретикулоцитами кролика. Каждый из трех антисмысловых олигонуклеотидов длиной 14 нуклеотидных оснований сам по себе мог ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем антисмысловые олигонуклеотиды длиной 28 или 42 нуклеотидных основания.

Некоторые мотивы и механизмы антисмысловых соединений

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения содержат химически модифицированные субъединицы, организованные в паттерны или мотивы для придания указанным антисмысловым соединениям таких свойств, как повышенная ингибирующая активность, повышенная аффинность связывания в отношении целевой нуклеиновой кислоты или устойчивость к распаду под действием нуклеаз *in vivo*.

Химерные антисмысловые соединения, как правило, содержат по меньшей мере одну область, модифицированную для придания повышенной устойчивости к распаду под действием нуклеаз, повышенной способности к поглощению клетками, повышенной аффинности связывания в отношении целевой нуклеиновой кислоты и/или повышенной ингибирующей активности. Вторая область химерного антисмыслового соединения может придавать другое желаемое свойство, например, служить в качестве субстрата для клеточной эндонуклеазы РНКазы H, которая расщепляет РНК-цепь дуплекса РНК:ДНК.

Антисмысловая активность может являться результатом любого механизма, в который вовлечена гибридизация антисмыслового соединения (например, олигонуклеотида) с целевой нуклеиновой кислотой, при этом гибридизация, в конечном счете, обуславливает биологический эффект. В некоторых вариантах реализации модулируют количество и/или активность целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации уменьшают количество и/или активность целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой, в конечном счете, приводит к распаду целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой не приводит к распаду целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых таких вариантах реализации присутствие антисмыслового соединения, гибридизованного с целевой нуклеиновой кислотой (занятость), приводит к модуляции антисмысловой активности. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, содержащие конкретный химический мотив или паттерн химических модификаций, особенно подходят для использования одного или более механизмов. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения функционируют больше чем по одному механизму и/или по механизмам, которые не были объяснены. Соответственно, антисмысловые соединения, описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретным механизмом.

Антисмысловые механизмы включают, без ограничения, антисмысловой механизм, опосредуемый РНКазой H; механизмы РНК-интерференции (РНКi), которые используют путь индуцируемого РНК комплекса сайленсинга (RISC) и включают, без ограничения, механизмы siРНК, ssРНК и микроРНК; и механизмы на основе степени занятости.

Некоторые антисмысловые соединения могут действовать больше чем по одному такому механизму и/или по дополнительным механизмам.

Антисмысловой механизм, опосредуемый РНКазой Н

5 В некоторых вариантах реализации антисмысловая активность по меньшей мере отчасти является следствием распада целевой РНК под действием РНКазы Н. РНКазы Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет РНК-цепь дуплекса РНК:ДНК. В данной области техники известно, что одноцепочечные антисмысловые соединения, которые являются «ДНК-подобными», вызывают активность РНКазы Н в
10 клетках млекопитающих. Соответственно, антисмысловые соединения, содержащие по меньшей мере часть нуклеозидов ДНК или ДНК-подобных нуклеозидов, могут активировать РНКазу Н, что приводит к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, которые используют РНКазу Н, содержат один или более модифицированных нуклеозидов. В некоторых
15 вариантах реализации такие антисмысловые соединения содержат по меньшей мере один блок из 1-8 модифицированных нуклеозидов. В некоторых таких вариантах реализации указанные модифицированные нуклеозиды не обеспечивают активность РНКазы Н. В некоторых вариантах реализации такие антисмысловые соединения представляют собой гэдмеры, описанные в настоящем документе. В некоторых таких вариантах реализации гэд гэдмера содержит нуклеозиды ДНК. В некоторых таких вариантах реализации гэд гэдмера содержит ДНК-подобные нуклеозиды. В некоторых таких вариантах реализации гэд гэдмера содержит нуклеозиды ДНК и ДНК-подобные нуклеозиды.

Некоторые антисмысловые соединения, содержащие гэдмерный мотив, считаются химерными антисмысловыми соединениями. В гэдмере внутренняя область, содержащая
25 множество нуклеотидов, обеспечивающих расщепление РНКазой Н, расположена между внешними областями, содержащими множество нуклеотидов, которые химически отличаются от нуклеозидов внутренней области. В случае антисмыслового олигонуклеотида, содержащего гэдмерный мотив, гэд-сегмент, как правило, служит в качестве субстрата для расщепления эндонуклеазой, тогда как сегменты-крылья содержат
30 модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах реализации области гэдмера отличаются типами сахарных групп, составляющих каждую отличающуюся область. Типы сахарных групп, которые используют для дифференцировки областей гэдмера, в некоторых вариантах реализации могут включать β -D-рибонуклеозиды, β -D-дезоксирибонуклеозиды, 2'-модифицированные нуклеозиды (такие 2'-модифицированные
35 нуклеозиды могут включать 2'-МОЕ и 2'-О-CH₃ в числе прочих) и нуклеозиды,

модифицированные бициклическим сахаром (такие нуклеозиды, модифицированные бициклическим сахаром, могут включать те, которые содержат конформационно ограниченный этил). В некоторых вариантах реализации нуклеозиды в «крыльях» могут содержать несколько модифицированных сахарных групп, включая, например, 2'-МОЕ, и бициклических сахарных групп, таких как конформационно ограниченный этил или LNA. В некоторых вариантах реализации «крылья» могут содержать несколько модифицированных и немодифицированных сахарных групп. В некоторых вариантах реализации «крылья» могут содержать различные комбинации 2'-МОЕ-нуклеозидов, бициклических сахарных групп, таких как конформационно ограниченные этил-нуклеозиды или LNA-нуклеозиды, и 2'-дезоксинуклеозидов.

Каждая отличающаяся область может содержать одинаковые сахарные группы, вариантные или чередующиеся группы. Мотив «крыло-гэп-крыло» часто описывается как «X-Y-Z», где «X» представляет длину 5'-крыла, «Y» представляет длину гэпа, и «Z» представляет длину 3'-«крыла». «X» и «Z» могут содержать одинаковые, вариантные или чередующиеся сахарные группы. В некоторых вариантах реализации «X» и «Y» могут содержать один или более 2'-дезоксинуклеозидов. «Y» может содержать 2'-дезоксинуклеозиды. В настоящем описании гэпмер, описываемый как «X-Y-Z», имеет такую конфигурацию, при которой гэп непосредственно примыкает к каждому из 5'-«крыла» и 3'-«крыла». Таким образом, между 5'-«крылом» и гэпом или гэпом и 3'-«крылом» отсутствуют промежуточные нуклеотиды. Любое из антисмысловых соединений, описанных в настоящем документе, может содержать гэпмерный мотив. В некоторых вариантах реализации «X» и «Z» являются одинаковыми; в других вариантах реализации они отличаются. В некоторых вариантах реализации «Y» составляет от 8 до 15 нуклеозидов. X, Y или Z могут составлять любое число из 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 антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту CFB, содержит гэпмерный мотив, в котором гэп состоит из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 связанных нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации антисмысловой олигонуклеотид содержит сахарный мотив, описываемый формулой A следующим образом: $(J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z$,

где:

каждый A независимо представляет собой 2'-замещенный нуклеозид;

каждый B независимо представляет собой бициклический нуклеозид;

каждый J независимо представляет собой либо 2'-замещенный нуклеозид, либо 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 этом:

по меньшей мере один из: m, n и r отличен от 0;

по меньшей мере один из: w и y отличен от 0;

сумма m, n, p, r и t составляет от 2 до 5; и

сумма v, w, x, y и z составляет от 2 до 5.

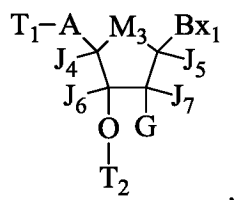
Соединения РНКi

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения представляют собой интерферирующие РНК-соединения (РНКi), которые включают двухцепочечные РНК-соединения (также называемые короткой интерферирующей РНК или siРНК) и одноцепочечные соединения РНКi (или ssРНК). Такие соединения действуют по меньшей мере отчасти по пути RISC с разложением и/или секвестированием целевой нуклеиновой кислоты (таким образом, включают микроРНК/соединения-имитаторы микроРНК). В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения содержат модификации, которые делают их особенно подходящими для таких механизмов.

i. Соединения, представляющие собой ssРНК

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, в том числе те соединения, которые особенно подходят для применения в качестве одноцепочечных соединений РНКi (ssРНК), содержат модифицированную 5'-концевую область. В некоторых таких вариантах реализации указанная 5'-концевая область содержит модифицированную фосфатную группу. В некоторых вариантах реализации такой модифицированный фосфат стабилизирован (например, устойчив к распаду/расщеплению по сравнению с немодифицированным 5'-фосфатом). В некоторых вариантах реализации такие 5'-концевые нуклеозиды стабилизируют 5'-фосфорную группу. Некоторые модифицированные 5'-концевые нуклеозиды можно встретить в данной области техники, например, в WO/2011/139702.

В некоторых вариантах реализации 5'-нуклеозид соединения, представляющего собой ssРНК, имеет формулу Пс:



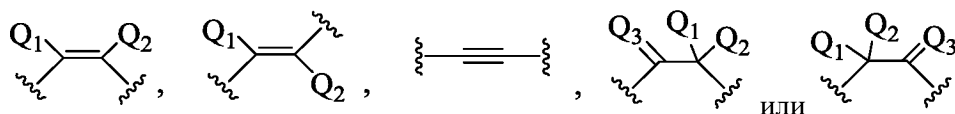
IIc

где:

T₁ представляет собой возможно защищенную фосфорную группу;

5 T₂ представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, которая связывает соединение формулы IIc с олигомерным соединением;

A имеет одну из формул:



10 Q₁ и Q₂ каждый независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, содержащий заместители C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, содержащий заместители C₂-C₆ алкинил или N(R₃)(R₄);

Q₃ представляет собой O, S, N(R₅) или C(R₆)(R₇);

15 каждый R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси;

M₃ представляет собой O, S, NR₁₄, C(R₁₅)(R₁₆), C(R₁₅)(R₁₆)C(R₁₇)(R₁₈), C(R₁₅)=C(R₁₇), OC(R₁₅)(R₁₆) или OC(R₁₅)(Bx₂);

20 R₁₄ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, содержащий заместители C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил;

R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ каждый независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, содержащий заместители C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил;

25 Bx₁ представляет собой гетероциклическое основание;

или, если присутствует Bx₂, то Bx₂ представляет собой гетероциклическое основание, а Bx₁ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, содержащий заместители C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил;

J₄, J₅, J₆ и J₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, содержащий заместители C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил;

- 5 или J₄ образует мостик с одним из: J₅ или J₇, при этом указанный мостик содержит от 1 до 3 связанных бирадикальных групп, выбранных из O, S, NR₁₉, C(R₂₀)(R₂₁), C(R₂₀)=C(R₂₁), C[=C(R₂₀)(R₂₁)] и C(=O), а другие два из: J₅, J₆ и J₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, содержащий заместители C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил;

каждый R₁₉, R₂₀ и R₂₁ независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, содержащий заместители C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил;

- 15 G представляет собой H, OH, галоген или O-[C(R₈)(R₉)]_n-[(C=O)_m-X₁]_j-Z;

каждый R₈ и R₉ независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или содержащий заместители C₁-C₆ алкил;

X₁ представляет собой O, S или N(E₁);

- Z представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, содержащий заместители C₂-C₆ алкинил или N(E₂)(E₃);

E₁, E₂ и E₃ каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или содержащий заместители C₁-C₆ алкил;

n равен от 1 до приблизительно 6;

- 25 m равен 0 или 1;

j равен 0 или 1;

каждая содержащая заместители группа содержит одну или более возможно защищенных замещающих групп, независимо выбранных из галогена, OJ₁, N(J₁)(J₂), =NJ₁, SJ₁, N₃, CN, OC(=X₂)J₁, OC(=X₂)N(J₁)(J₂) и C(=X₂)N(J₁)(J₂);

- 30 X₂ представляет собой O, S или NJ₃;

каждый J₁, J₂ и J₃ независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

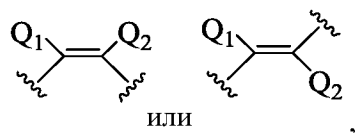
когда j равен 1, Z отличен от галогена или N(E₂)(E₃); и

при этом указанное олигомерное соединение содержит от 8 до 40 мономерных субъединиц и способно гибридизоваться по меньшей мере с частью целевой нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах реализации M_3 представляет собой O, $CH=CH$, OCH_2 или $OS(H)(Vx_2)$. В некоторых вариантах реализации M_3 представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации J_4 , J_5 , J_6 и J_7 каждый представляет собой H. В некоторых вариантах реализации J_4 образует мостик с одним из: J_5 или J_7 .

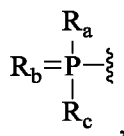
5 В некоторых вариантах реализации A имеет одну из формул:



где:

Q_1 и Q_2 каждый независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, содержащий заместители C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или содержащий заместители C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации Q_1 и Q_2 каждый представляет собой H. В некоторых вариантах реализации Q_1 и Q_2 каждый независимо представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах реализации Q_1 и Q_2 представляет собой H, а другой из: Q_1 и Q_2 представляет собой F, CH_3 или OCH_3 .

В некоторых вариантах реализации T_1 имеет формулу:



15

где:

R_a и R_c каждый независимо представляет собой защищенный гидроксил, защищенный тиол, C_1 - C_6 алкил, содержащий заместители C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, содержащий заместители C_1 - C_6 алкокси, защищенную аминогруппу или содержащую заместители аминогруппу; и

20

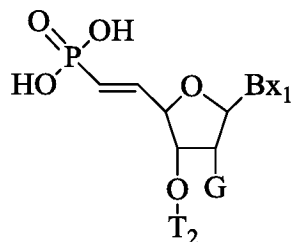
R_b представляет собой O или S. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой O, и R_a и R_c каждый независимо представляет собой OCH_3 , OCH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах реализации G представляет собой галоген, OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_3 , $O(CH_2)_2F$, OCH_2CHF_2 , OCH_2CF_3 , $OCH_2-CH=CH_2$, $O(CH_2)_2-OCH_3$, $O(CH_2)_2-SCH_3$, $O(CH_2)_2-OCF_3$, $O(CH_2)_3-N(R_{10})(R_{11})$, $O(CH_2)_2-ON(R_{10})(R_{11})$, $O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(R_{10})(R_{11})$, $OCH_2C(=O)-N(R_{10})(R_{11})$, $OCH_2C(=O)-N(R_{12})-(CH_2)_2-N(R_{10})(R_{11})$ или $O(CH_2)_2-N(R_{12})-C(=NR_{13})[N(R_{10})(R_{11})]$, где R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации G представляет собой галоген, OCH_3 , OCF_3 , OCH_2CH_3 , OCH_2CF_3 , $OCH_2-CH=CH_2$, $O(CH_2)_2-OCH_3$, $O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$, $OCH_2C(=O)-N(H)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ или OCH_2-

30

$N(H)-C(=NH)NH_2$. В некоторых вариантах реализации G представляет собой F, OCH_3 или $O(CH_2)_2-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации G представляет собой $O(CH_2)_2-OCH_3$.

В некоторых вариантах реализации 5'-концевой нуклеозид имеет формулу Пс:



Пс

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, в том числе те соединения, которые особенно подходят в качестве ssРНК, содержат один или более типов модифицированных сахарных групп и/или встречающихся в природе сахарных групп, расположенных по всему олигонуклеотиду или его области в определенном паттерне или мотиве модификаций сахаров. Такие мотивы могут включать любую из модификаций сахаров, рассмотренных в настоящем описании, и/или другие известные модификации сахаров.

В некоторых вариантах реализации олигонуклеотиды содержат или состоят из области, содержащей одинаковые модификации сахаров. В некоторых таких вариантах реализации каждый нуклеозид указанной области содержит одну и ту же модификацию РНК-подобного сахара. В некоторых вариантах реализации каждый нуклеозид области представляет собой 2'-F-нуклеозид. В некоторых вариантах реализации каждый нуклеозид области представляет собой 2'-ОМе-нуклеозид. В некоторых вариантах реализации каждый нуклеозид области представляет собой 2'-МОЕ-нуклеозид. В некоторых вариантах реализации каждый нуклеозид области представляет собой сEt-нуклеозид. В некоторых вариантах реализации каждый нуклеозид области представляет собой LNA-нуклеозид. В некоторых вариантах реализации одинаковая область составляет весь или по существу весь олигонуклеотид. В некоторых вариантах реализации указанная область составляет весь олигонуклеотид за исключением 1-4 концевых нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации олигонуклеотиды содержат одну или более областей с чередующимися модификациями сахаров, при этом нуклеозиды чередуются между нуклеотидами, содержащими модификацию сахара первого типа, и нуклеотидами, содержащими модификацию сахара второго типа. В некоторых вариантах реализации нуклеозиды обоих типов представляют собой РНК-подобные нуклеозиды. В некоторых вариантах реализации чередующиеся нуклеозиды выбраны из: 2'-ОМе, 2'-F, 2'-МОЕ, LNA и сEt. В некоторых вариантах реализации чередующиеся модификации представляют

собой 2'-F и 2'-OMe. Такие области могут быть смежными или могут прерываться по-разному модифицированными нуклеозидами или сопряженными нуклеозидами.

В некоторых вариантах реализации каждая чередующаяся область с чередующимися модификациями состоит из одного нуклеозида (т.е. паттерн представляет собой $(AB)_xA_y$, где А представляет собой нуклеозид, содержащий модификацию сахара первого типа, и В представляет собой нуклеозид, содержащий модификацию сахара второго типа; x равен 1-20, и y равен 0 или 1). В некоторых вариантах реализации одна или более чередующихся областей в чередующемся мотиве содержит более одного нуклеозида определенного типа. Например, олигонуклеотиды могут содержать одну или более областей с любым из следующих мотивов нуклеозидов:

AABVAA;

ABVABV;

AABAAB;

ABVABAABV;

15 ABAVAA;

AABAABV;

ABAVAA;

ABVAAABVABAABA;

BAVBAABVABAABA; или

20 ABAVBAABVABAABA;

где А представляет собой нуклеозид первого типа, а В представляет собой нуклеозид второго типа. В некоторых вариантах реализации А и В каждый выбран из 2'-F, 2'-OMe, BNA и MOE.

В некоторых вариантах реализации олигонуклеотиды, содержащие такой чередующийся мотив, также содержат модифицированный 5'-концевой нуклеозид, такой как нуклеозиды формулы Пс или Пе.

В некоторых вариантах реализации олигонуклеотиды содержат область, содержащую мотив 2-2-3. Такие области содержат следующий мотив:

$-(A)_2-(B)_x-(A)_2-(C)_y-(A)_3-$,

30 где: А представляет собой первый тип модифицированного нуклеозида;

В и С представляют собой нуклеозиды, модифицированные иначе, чем А, однако В и С могут содержать одинаковые или разные модификации относительно друг друга;

x и y равны от 1 до 15.

В некоторых вариантах реализации А представляет собой 2'-OMe-модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах реализации В и С оба

представляют собой 2'-F-модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах реализации А представляет собой 2'-ОМе-модифицированный нуклеозид, а В и С оба представляют собой 2'-F-модифицированные нуклеозиды.

5 В некоторых вариантах реализации олигонуклеозиды содержат следующий сахарный мотив:



где:

10 Q представляет собой нуклеозид, содержащий стабилизированную фосфатную группу. В некоторых вариантах реализации Q представляет собой нуклеозид, имеющий формулу Пс или Пе;

А представляет собой первый тип модифицированного нуклеозида;

В представляет собой второй тип модифицированного нуклеозида;

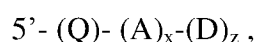
15 D представляет собой модифицированный нуклеозид, содержащий модификацию, отличную от нуклеозида, примыкающего к нему. Таким образом, если у равен 0, то D должен быть модифицирован иначе, чем В, и если у равен 1, то D должен быть модифицирован иначе, чем А. В некоторых вариантах реализации D отличается как от А, так и от В.

Х равен 5-15;

Y равен 0 или 1;

20 Z равен 0-4.

В некоторых вариантах реализации олигонуклеозиды содержат следующий сахарный мотив:



где:

25 Q представляет собой нуклеозид, содержащий стабилизированную фосфатную группу. В некоторых вариантах реализации Q представляет собой нуклеозид, имеющий формулу Пс или Пе;

А представляет собой первый тип модифицированного нуклеозида;

30 D представляет собой модифицированный нуклеозид, содержащий модификацию, отличную от А.

Х равен 11-30;

Z равен 0-4.

В некоторых вариантах реализации А, В, С и D в приведенных выше мотивах выбраны из: 2'-ОМе, 2'-F, 2'-МОЕ, LNA и cEt. В некоторых вариантах реализации D 35 представляет собой концевые нуклеозиды. В некоторых вариантах реализации такие

концевые нуклеозиды не предназначены для гибридизации с целевой нуклеиновой кислотой (хотя один или более могут гибридизоваться случайно). В некоторых вариантах реализации нуклеотидное основание каждого нуклеозида D представляет собой аденин, независимо от идентичности нуклеотидного основания в соответствующем положении целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации нуклеотидное основание каждого нуклеозида D представляет собой тимин.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, в том числе те соединения, которые особенно подходят для применения в качестве ssРНК, содержат модифицированные межнуклеозидные связи, расположенные по всему олигонуклеотиду или его области в определенном паттерне или мотиве модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотиды содержат область, содержащую мотив чередующихся межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотиды содержат область одинаково модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых таких вариантах реализации олигонуклеотид содержит область, которая одинаково связана фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид одинаково связан фосфоротиоатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфоротиоатной. В некоторых вариантах реализации каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфоротиоатной, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит по меньшей мере 6 фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит по меньшей мере 8 фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит по меньшей мере 10 фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 6 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 8 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 10 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок из по меньшей мере 12 последовательных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей. В некоторых таких вариантах реализации по меньшей мере один такой блок расположен на 3'-конце

олигонуклеотида. В некоторых таких вариантах реализации по меньшей мере один такой блок расположен в пределах 3'-конца олигонуклеотида.

Олигонуклеотиды, содержащие любой из различных сахарных мотивов, описанных в настоящем документе, могут содержать любой мотив связей. Например, олигонуклеотиды, включая, но не ограничиваясь ими, те, которые описаны выше, могут содержать мотив связей, выбранный из неограничивающей таблицы ниже:

Самая крайняя связь с 5'-конца	Центральная область	3'-область
PS	Чередующаяся PO/PS	6 PS
PS	Чередующаяся PO/PS	7 PS
PS	Чередующаяся PO/PS	8 PS

ii. Соединения, представляющие собой siРНК

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения представляют собой двухцепочечные соединения РНКi (siРНК). В таких вариантах реализации одна или обе цепи могут содержать любой мотив модификаций, описанный выше для ssРНК. В некоторых вариантах реализации соединения, представляющие собой ssРНК, могут представлять собой немодифицированную РНК. В некоторых вариантах реализации соединения, представляющие собой siРНК, могут содержать немодифицированные нуклеозиды РНК, но модифицированные межнуклеозидные связи.

Некоторые варианты реализации относятся к двухцепочечным композициям, в которых каждая цепь содержит мотив, определяемый расположением одного или более модифицированных или немодифицированных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации предложены композиции, содержащие первое и второе олигомерное соединение, которые полностью или по меньшей мере частично гибридизованы с образованием области-дуплекса, и дополнительно содержащие область, которая комплементарна и гибридизуется с нуклеиновой кислотой-мишенью. Подходящим является содержание такой композицией первого олигомерного соединения, которое представляет собой антисмысловую цепь, полностью или частично комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второго олигомерного соединения, которое представляет собой смысловую цепь, содержащую одну или более областей комплементарности и образующую по меньшей мере одну область-дуплекс с первым олигомерным соединением.

Композиции в некоторых вариантах реализации модулируют экспрессию генов путем гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью, приводящей к потере ее обычной

функции. В некоторых вариантах реализации распад целевого CFB облегчает активированный комплекс RISC, который образуется с помощью композиций согласно настоящему изобретению.

5 Некоторые варианты реализации относятся к двухцепочечным композициям, в которых одна из цепей подходит, например, для влияния на предпочтительную загрузку противоположной цепи в комплекс RISC (или расщепление). Композиции подходят для нацеливания на выбранные молекулы нуклеиновой кислоты и модуляции экспрессии одного или более генов. В некоторых вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению гибридизуются с частью целевой РНК, что приводит к потере
10 обычной функции указанной целевой РНК.

Некоторые варианты реализации относятся к двухцепочечным композициям, в которых обе цепи содержат гемимерный (hemimer) мотив, полностью модифицированный мотив, позиционно модифицированный мотив или чередующийся мотив. Каждая цепь композиций согласно настоящему изобретению может быть модифицирована для
15 выполнения конкретной роли, например, в пути siРНК. Использование отличного мотива в каждой цепи или одного и того же мотива с различными химическими модификациями в каждой цепи позволяет нацеливать антисмысловую цепь на комплекс RISC наряду с ингибированием включения смысловой цепи. В рамках данной модели каждую цепь можно независимо модифицировать так, чтобы усилить ее конкретную роль.
20 Антисмысловая цепь может быть модифицирована на 5'-конце для усиления роли в одной из областей RISC, тогда как 3'-конец может быть модифицирован по-другому для усиления роли в другой области RISC.

Двухцепочечные молекулы олигонуклеотида могут представлять собой двухцепочечную молекулу полинуклеотида, содержащую самокомплементарные
25 смысловую и антисмысловую области, при этом указанная антисмысловая область содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную нуклеотидной последовательности в целевой молекуле нуклеиновой кислоты или ее части, а указанная смысловая область содержит нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности целевой нуклеиновой кислоты или ее части. Двухцепочечные
30 молекулы олигонуклеотида могут быть собраны из двух отдельных олигонуклеотидов, при этом одна цепь представляет собой смысловую цепь, а другая представляет собой антисмысловую цепь, при этом антисмысловая и смысловая цепи являются самокомплементарными (т.е. каждая цепь содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную нуклеотидной последовательности в другой цепи; при этом, например,
35 антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплекс или двухцепочечную структуру,

например, в которой двухцепочечная область представляет собой от приблизительно 15 до приблизительно 30, например, приблизительно 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 пар оснований; антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную нуклеотидной последовательности в целевой молекуле нуклеиновой кислоты или ее части, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности целевой нуклеиновой кислоты или ее части (например, от приблизительно 15 до приблизительно 25 или более нуклеотидов в двухцепочечной молекуле олигонуклеотида комплементарны целевой нуклеиновой кислоте или ее части). В качестве альтернативы, двухцепочечный олигонуклеотид собран из одного олигонуклеотида, в котором самокомплементарные смысловая и антисмысловая области siРНК связаны линкером (линкерами) на основе нуклеиновой кислоты или не на основе нуклеиновой кислоты.

Двухцепочечный олигонуклеотид может представлять собой полинуклеотид с дуплексной, асимметричной дуплексной, шпильчатой или асимметричной шпильчатой вторичной структурой, содержащий самокомплементарные смысловую и антисмысловую области, при этом указанная антисмысловая область содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную нуклеотидной последовательности в отдельной молекуле целевой нуклеиновой кислоты или ее части, и указанная смысловая область содержит нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности целевой нуклеиновой кислоты или ее части. Двухцепочечный олигонуклеотид может представлять собой кольцевой одноцепочечный полинуклеотид, содержащий две или более петлевых структур и «стебель», содержащий самокомплементарные смысловую и антисмысловую области, при этом указанная антисмысловая область содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную нуклеотидной последовательности в целевой молекуле нуклеиновой кислоты или ее части, и указанная смысловая область содержит нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности целевой нуклеиновой кислоты или ее части, и при этом указанный кольцевой полинуклеотид может быть процессирован либо *in vivo*, либо *in vitro* с образованием активной молекулы siРНК, способной опосредовать РНКi.

В некоторых вариантах реализации двухцепочечный олигонуклеотид содержит отдельные смысловые и антисмысловые последовательности или области, при этом указанные смысловые и антисмысловые области ковалентно связаны нуклеотидными или ненуклеотидными линкерными молекулами, известными в данной области техники, или поочередно нековалентно связаны путем ионных взаимодействий, образования водородных связей, ван-дер-ваальсовых взаимодействий, гидрофобных взаимодействий

и/или стэкинг-взаимодействий. В некоторых вариантах реализации двухцепочечный олигонуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную нуклеотидной последовательности целевого гена. В другом варианте реализации двухцепочечный олигонуклеотид взаимодействует с нуклеотидной последовательностью целевого гена таким образом, что вызывает ингибирование экспрессии указанного целевого гена.

В настоящем описании двухцепочечные олигонуклеотиды необязательно ограничиваются теми молекулами, которые содержат только РНК, но также включают химически модифицированные нуклеотиды и ненуклеотиды. В некоторых вариантах реализации молекулы малой интерферирующей нуклеиновой кислоты не содержат нуклеотиды, содержащие 2'-гидроксильную (2'-ОН). В некоторых вариантах реализации малые интерферирующие нуклеиновые кислоты возможно не содержат какие-либо рибонуклеотиды (например, нуклеотиды, содержащие группу 2'-ОН). Такие двухцепочечные олигонуклеотиды, для которых не требуется присутствие рибонуклеотидов в молекуле для обеспечения РНКi, могут однако содержать присоединенный линкер или линкеры, или другие присоединенные или ассоциированные группы, фрагменты или цепи, содержащие один или более нуклеотидов с группами 2'-ОН. Двухцепочечные олигонуклеотиды могут содержать рибонуклеотиды приблизительно в 5, 10, 20, 30, 40 или 50% от всех положений нуклеотидов. В настоящем описании термин «siРНК» эквивалентен другим терминам, употребляемым для описания молекул нуклеиновой кислоты, которые способны опосредовать специфичную в отношении последовательности РНКi, например, терминам «малая интерферирующая РНК (siРНК)», «двухцепочечная РНК (dsРНК)», «микроРНК (миРНК)», «короткая шпилечная РНК (shРНК)», «малый интерферирующий олигонуклеотид», «малая интерферирующая нуклеиновая кислота», «малый интерферирующий модифицированный олигонуклеотид», «химически модифицированная siРНК», «РНК посттранскрипционного сайленсинга гена (ptgsРНК)» и другим. Кроме того, в настоящем описании термин «РНКi» эквивалентен другим терминам, употребляемым для описания специфичной в отношении последовательности РНК-интерференции, таким как «посттранскрипционный сайленсинг гена», «ингибирование транскрипции» или «эпигенетика». Например, двухцепочечные олигонуклеотиды можно использовать для эпигенетического сайленсинга генов как на посттранскрипционном уровне, так и на претранскрипционном уровне. В не ограничивающем примере эпигенетическая регуляция экспрессии генов молекулами siРНК согласно настоящему изобретению может являться следствием siРНК-опосредуемой модификации структуры хроматина или паттерна метилирования для изменения

экспрессии генов (см., например, Verdel et al., 2004, Science, 303, 672-676; Pal-Bhadra et al., 2004, Science, 303, 669-672; Allshire, 2002, Science, 297, 1818-1819; Volpe et al., 2002, Science, 297, 1833-1837; Jenuwein, 2002, Science, 297, 2215-2218; и Hall et al., 2002, Science, 297, 2232-2237).

5 Предполагается, что соединения и композиции в некоторых вариантах реализации, приведенных в настоящем документе, могут прицельно воздействовать на CFB путем dsРНК-опосредуемого сайленсинга генов или по механизму РНКi, включая, например, «шпилечные» или двухцепочечные эффекторные молекулы РНК со структурой «стебель-петля», в которых одна цепь РНК с самокомплементарными последовательностями
10 способна принимать двухцепочечную конформацию, или дуплексные эффекторные молекулы dsРНК, содержащие две отдельные цепи РНК. В различных вариантах реализации dsРНК полностью состоит из рибонуклеотидов или состоит из смеси рибонуклеотидов и дезоксинуклеотидов, как, например, гибриды РНК/ДНК, описанные, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 года, или U.S. No. 60/130377,
15 поданной 21 апреля 1999 года. dsРНК или эффекторная молекула dsРНК может представлять собой одну молекулу с областью самокомплементарности такой, что нуклеотиды в одном из сегментов молекулы образуют пары оснований с нуклеотидами в другом сегменте молекулы. В различных вариантах реализации dsРНК, которая состоит из одной молекулы, полностью состоит из рибонуклеотидов или включает область
20 рибонуклеотидов, комплементарную области дезоксирибонуклеотидов. В качестве альтернативы, dsРНК может содержать две различные цепи, содержащие область комплементарности друг другу.

В различных вариантах реализации обе цепи полностью состоят из рибонуклеотидов, одна цепь полностью состоит из рибонуклеотидов, и одна цепь
25 полностью состоит из дезоксирибонуклеотидов, или одна или обе цепи содержат смесь рибонуклеотидов и дезоксирибонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации области комплементарности по меньшей мере на 70, 80, 90, 95, 98 или 100% комплементарны друг другу и последовательности целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации область dsРНК, которая присутствует в двухцепочечной конформации,
30 содержит по меньшей мере 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 50, 75, 100, 200, 500, 1000, 2000 или 5000 нуклеотидов, или содержит все нуклеотиды в кДНК или последовательности другой целевой нуклеиновой кислоты, представленной в dsРНК. В некоторых вариантах реализации dsРНК не содержит никаких одноцепочечных областей, таких как одноцепочечные концы, или dsРНК представляет собой «шпильку». В других
35 вариантах реализации dsРНК содержит одну или более одноцепочечных областей или

липких концов. В некоторых вариантах реализации гибриды РНК/ДНК содержат цепь или область ДНК, которая представляет собой антисмысловую цепь или область (например, демонстрирует по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 98 или 100% комплементарность целевой нуклеиновой кислоте), и цепь или область РНК, которая представляет собой смысловую цепь или область (например, демонстрирует по меньшей мере 70, 80, 90, 95, 98 или 100% идентичность целевой нуклеиновой кислоте), и наоборот.

В различных вариантах реализации гибридов РНК/ДНК получают *in vitro* с применением способов ферментативного или химического синтеза, таких как те, которые описаны в настоящем документе, или те, которые описаны в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 года, или U.S. No. 60/130377, поданной 21 апреля 1999 года. В других вариантах реализации цепь ДНК, синтезированную *in vitro*, связывают в комплекс с цепью РНК, полученной *in vivo* или *in vitro*, до, после или одновременно с трансформацией цепи ДНК в клетку. В других вариантах реализации dsРНК представляет собой одну кольцевую нуклеиновую кислоту, содержащую смысловую и антисмысловую область, или dsРНК содержит кольцевую нуклеиновую кислоту и либо вторую кольцевую нуклеиновую кислоту, либо линейную нуклеиновую кислоту (см., например, WO 00/63364, поданную 19 апреля 2000 года, или U.S. No. 60/130377, поданную 21 апреля 1999 года). Типичные кольцевые нуклеиновые кислоты включают структуры типа «лассо», в которых свободная 5'-фосфорильная группа нуклеотида становится связанной с 2'-гидроксильной группой другого нуклеотида путем «закольцовывания».

В других вариантах реализации dsРНК содержит один или более модифицированных нуклеотидов, в которых положение 2' в сахаре содержит галоген (такой как фторгруппа) или содержит алкоксигруппу (такую как метоксигруппа), которая увеличивает время полужизни dsРНК *in vitro* или *in vivo* по сравнению с соответствующей dsРНК, в которой соответствующее положение 2' содержит водород или гидроксильную группу. В других вариантах реализации dsРНК содержит одну или более связей между примыкающими нуклеотидами, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфоротиоатные и фосфородитиоатные связи. dsРНК могут также представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновой кислоты, указанные в патенте США № 6673661. В других вариантах реализации dsРНК содержит одну или две кэппированные цепи, описанные, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 года, или U.S. No. 60/130377, поданной 21 апреля 1999 года.

В других вариантах реализации dsРНК может представлять собой любую из по меньшей мере частично молекул dsРНК, описанных в WO 00/63364, а также любую из

молекул dsРНК, описанных в предварительной заявке США 60/399998; и предварительной заявке США 60/419532, и РСТ/US2003/033466, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Любая из dsРНК может быть экспрессирована *in vitro* или *in vivo* с применением способов, описанных в настоящем документе, или стандартных способов, таких как те, которые описаны в WO 00/63364.

Занятость

В некоторых вариантах реализации не предполагается, что антисмысловые соединения приводят к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты через РНКазу Н или приводят к расщеплению или секвестрации по пути RISC. В некоторых таких вариантах реализации антисмысловая активность может быть обусловлена занятостью, при этом присутствие гибридного антисмыслового соединения нарушает активность целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых таких вариантах реализации антисмысловое соединение может быть одинаково модифицировано или может содержать смесь модификаций и/или модифицированных и немодифицированных нуклеозидов.

Целевые нуклеиновые кислоты, целевые области и нуклеотидные последовательности

Нуклеотидные последовательности, кодирующие фактор В комплемента (CFB), включают, без ограничения, следующие последовательности: номер доступа в GENBANK NM_001710.5 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 1), номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченную в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 2), номер доступа в GENBANK NW_001116486.1, укороченную в пределах нуклеотидов 536000 - 545000 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 3), номер доступа в GENBANK XM_001113553.2 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 4) или номер доступа в GENBANK NM_008198.2 (включенную в настоящее описание как SEQ ID NO: 5).

Гибридизация

В некоторых вариантах реализации гибридизация происходит между антисмысловым соединением, описанным в настоящем документе, и нуклеиновой кислотой CFB. Наиболее распространенный механизм гибридизации включает образование водородных связей (например, образование водородных связей по Уотсону-Крику, хугстиновских или обратных хугстиновских водородных связей) между комплементарными нуклеотидными основаниями молекул нуклеиновой кислоты.

Гибридизация может происходить в различных условиях. Жесткие условия зависят от последовательностей и определяются природой и составом гибридизуемых молекул нуклеиновой кислоты.

Способы определения способности последовательности специфично гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой хорошо известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, предложенные согласно настоящему изобретению, способны специфично гибридизоваться с нуклеиновой кислотой CFB.

10 *Комплементарность*

Антисмысловое соединение и целевая нуклеиновая кислота комплементарны друг другу в случае, когда достаточное число нуклеотидных оснований указанного антисмыслового соединения могут образовывать водородные связи с соответствующими нуклеотидными основаниями указанной целевой нуклеиновой кислоты, в результате чего будет достигаться желаемый эффект (например, антисмысловое ингибирование целевой нуклеиновой кислоты, такой как нуклеиновая кислота CFB).

Может допускаться присутствие некомплементарных нуклеотидных оснований между антисмысловым соединением и нуклеиновой кислотой CFB при условии сохранения у указанного антисмыслового соединения способности специфично гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой. Более того, антисмысловое соединение может гибридизоваться по одному или более сегментам нуклеиновой кислоты CFB так, что промежуточные или примыкающие сегменты не вовлекаются в явление гибридизации (например, петлевая структура, структура с несоответствиями или шпильчатая структура).

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, предложенные согласно настоящему изобретению, или их конкретная часть на 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 CFB, ее целевой области, целевому сегменту или конкретной части. Процент комплементарности антисмыслового соединения целевой нуклеиновой кислоте может быть определен с использованием обычных способов.

Например, антисмысловое соединение, в котором 18 из 20 нуклеотидных оснований указанного антисмыслового соединения комплементарны целевой области и, следовательно, будут специфично гибридизоваться, будет представлять соединение с 90% комплементарностью. В данном примере остальные некомплементарные нуклеотидные основания могут быть сгруппированы или могут перемежаться с комплементарными

нуклеотидными основаниями, и необязательно должны быть смежными друг с другом или с комплементарными нуклеотидными основаниями. Соответственно, антисмысловое соединение длиной 18 нуклеотидных оснований, содержащее четыре некомплементарных нуклеотидных основания, фланкированных двумя областями полной комплементарности целевой нуклеиновой кислоте, будет демонстрировать общую 77,8% комплементарность целевой нуклеиновой кислоте и, таким образом, входит в объем настоящего изобретения. Процент комплементарности антисмыслового соединения по отношению к области целевой нуклеиновой кислоты может быть определен обычным способом с использованием программ BLAST (основные средства поиска, основанные на локальных выравниваниях) 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 гомологии, идентичности или комплементарности последовательностей может быть определен, например, программой Gap (Висконсинский пакет программ для анализа последовательностей (Wisconsin Sequence Analysis Package), версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.) с использованием установок параметров по умолчанию, в которой используется алгоритм Смита (Smith) и Вотермана (Waterman) (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482 489).

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, предложенные согласно настоящему изобретению, или их конкретные части полностью комплементарны (т.е. на 100% комплементарны) целевой нуклеиновой кислоте или ее конкретной части. Например, антисмысловое соединение может быть полностью комплементарно нуклеиновой кислоте CFB или ее целевой области, или целевому сегменту или целевой последовательности. В настоящем описании термин «полностью комплементарный» означает, что каждое нуклеотидное основание антисмыслового соединения способно к точному спариванию с соответствующими нуклеотидными основаниями целевой нуклеиновой кислоты. Например, антисмысловое соединение из 20 нуклеотидных оснований полностью комплементарно целевой последовательности длиной 400 нуклеотидных оснований, если присутствует соответствующая часть целевой нуклеиновой кислоты из 20 нуклеотидных оснований, которая полностью комплементарна указанному антисмысловому соединению. Термин «полностью комплементарный» может также употребляться по отношению к конкретной части первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, часть из 20 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения длиной 30 нуклеотидных оснований может быть «полностью комплементарна» целевой последовательности, длина которой составляет 400 нуклеотидных оснований. Часть из 20 нуклеотидных оснований олигонуклеотида длиной 30 нуклеотидных оснований

полностью комплементарна целевой последовательности, если целевая последовательность содержит соответствующую часть из 20 нуклеотидных оснований, в которой каждое нуклеотидное основание комплементарно части из 20 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения. В то же время, все антисмысловое соединение из 30 нуклеотидных оснований может быть или может не быть полностью комплементарным целевой последовательности в зависимости от того, являются ли остальные 10 нуклеотидных оснований антисмыслового соединения также комплементарными целевой последовательности.

Некомплементарное нуклеотидное основание может быть расположено на 5'-конце или 3'-конце антисмыслового соединения. В качестве альтернативы, некомплементарное нуклеотидное основание или нуклеотидные основания могут находиться во внутреннем положении антисмыслового соединения. В случае, когда присутствуют два или более некомплементарных нуклеотидных оснований, они могут быть смежными (т.е. связанными) или несмежными. В одном из вариантов реализации некомплементарное нуклеотидное основание расположено в сегменте-крыле антисмыслового гетмерного олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, длина которых составляет или составляет до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных оснований, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 нуклеотидного основания, которое является некомплементарным по отношению к целевой нуклеиновой кислоте, такой как нуклеиновая кислота CFB или ее конкретная часть.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, длина которых составляет или составляет до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидных оснований, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 нуклеотидного основания, которое является некомплементарным по отношению к целевой нуклеиновой кислоте, такой как нуклеиновая кислота CFB или ее конкретная часть.

Предложенные антисмысловые соединения также включают те соединения, которые комплементарны части целевой нуклеиновой кислоты. В настоящем описании термин «часть» относится к определенному числу смежных (т.е. связанных) нуклеотидных оснований в области или сегменте целевой нуклеиновой кислоты. Термин «часть» может также относиться к определенному числу смежных нуклеотидных оснований антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 8 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения

комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 9 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 10 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 11 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 12 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 13 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 14 нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 15 нуклеотидных оснований. Также предусмотрены 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 нуклеотидных оснований или из диапазона, определяемого любыми двумя из данных значений.

Идентичность

Антисмысловые соединения, предложенные согласно настоящему изобретению, могут также демонстрировать определенный процент идентичности конкретной нуклеотидной последовательности, SEQ ID NO, или соединению, представленному конкретным номером Isis, или его части. В настоящем описании антисмысловое соединение является идентичным последовательности, описанной в настоящем документе, если оно обладает такой же способностью к спариванию нуклеотидных оснований. Например, РНК, которая содержит урацил вместо тимидина в описанной последовательности ДНК, будет считаться идентичной указанной последовательности ДНК, поскольку как урацил, так и тимидин образуют пару с аденином. Также предусмотрены укороченные и удлиненные варианты антисмысловых соединений, описанных в настоящем документе, а также соединения, содержащие неидентичные основания относительно антисмысловых соединений, предложенных согласно настоящему изобретению. Неидентичные основания могут примыкать друг к другу или могут быть распределены по всему антисмысловому соединению. Процент идентичности антисмыслового соединения рассчитывают по числу оснований, которые демонстрируют спаривание, идентичное по отношению к последовательности, с которой его сравнивают.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения или их части на или по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны одному или более антисмысловым соединениям или SEQ ID NO, или их части, описанной в настоящем документе.

5 В некоторых вариантах реализации часть антисмыслового соединения сравнивают с имеющей равную длину частью целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации часть из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидных оснований сравнивают с имеющей равную длину частью целевой нуклеиновой кислоты.

10 В некоторых вариантах реализации часть антисмыслового олигонуклеотида сравнивают с имеющей равную длину частью целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации часть из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидных оснований сравнивают с имеющей равную длину частью целевой нуклеиновой кислоты.

15 *Модификации*

Нуклеозид представляет собой комбинацию основание-сахар. Частью нуклеозида, представляющей собой нуклеотидное основание (также известное как основание), обычно является гетероциклическое основание. Нуклеотиды представляют собой нуклеозиды, дополнительно содержащие фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарной частью нуклеозида. Для тех нуклеозидов, которые содержат пентофуранозильный сахар, фосфатная группа может быть связана с 2'-, 3'- или 5'-гидроксильной группой сахара. Олигонуклеотиды образуются путем ковалентного связывания примыкающих нуклеозидов друг с другом с образованием линейного полимерного олигонуклеотида. В олигонуклеотидной структуре фосфатные группы обычно называются образующими
20
25 межнуклеозидные связи олигонуклеотида.

Модификации антисмысловых соединений включают замещения или замены в межнуклеозидных связях, сахарных группах или нуклеотидных основаниях. Модифицированные антисмысловые соединения часто являются предпочтительными по сравнению с нативными формами благодаря желаемым свойствам, таким как, например,
30 повышенная способность к поглощению клетками, повышенная аффинность в отношении нуклеиновой кислоты-мишени, повышенная стабильность в присутствии нуклеаз или повышенная ингибирующая активность.

Химически модифицированные нуклеозиды можно также применять для повышения аффинности связывания усеченного или укороченного антисмыслового
35 олигонуклеотида в отношении целевой нуклеиновой кислоты. Следовательно,

сопоставимые результаты часто могут быть получены в случае более коротких антисмысловых соединений, содержащих такие химически модифицированные нуклеозиды.

5 *Модифицированные межнуклеозидные связи*

Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь в РНК и ДНК представляет собой 3'-5'-фосфодиэфирную связь. Антисмысловые соединения, содержащие одну или более модифицированных, т.е. не встречающихся в природе межнуклеозидных связей, часто выбирают по сравнению с антисмысловыми соединениями, содержащими встречающиеся в природе межнуклеозидные связи, из-за желаемых свойств, таких как, например, повышенная способность к поглощению клетками, повышенная аффинность в отношении целевых нуклеиновых кислот и повышенная стабильность в присутствии нуклеаз.

Олигонуклеотиды, содержащие модифицированные межнуклеозидные связи, содержат межнуклеозидные связи, в которых сохраняется атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, не содержащие атом фосфора. Типичные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваются ими, фосфодиэфирные, фосфотриэфирные, метилфосфонатные, фосфорамидатные и фосфоротиоатные. Способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор связей хорошо известны.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту СФВ, содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные связи. В некоторых вариантах реализации каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Модифицированные сахарные группы

Антисмысловые соединения могут содержать один или более нуклеозидов, в которых сахарная группа была модифицирована. Такие нуклеозиды с модифицированным сахаром могут придавать антисмысловым соединениям повышенную устойчивость к нуклеазам, повышенную аффинность связывания или какое-либо другое полезное биологическое свойство. В некоторых вариантах реализации нуклеозиды содержат группы, представляющие собой химически модифицированные рибофуранозные кольца. Примеры химически модифицированных рибофуранозных колец включают, без ограничения, присоединение замещающих групп (включая 5'- и 2'-замещающие группы,

образование мостиковых связей негеминальных кольцевых атомов с образованием бициклических нуклеиновых кислот (BNA), замену атома кислорода рибозильного кольца на S, N(R) или C(R₁)(R₂) (R, R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу) и их комбинации. Примеры химически модифицированных сахаров включают 2'-F-5'-метил-замещенный нуклеозид (другие описанные 5',2'-бис-замещенные нуклеозиды см. в международной заявке PCT WO 2008/101157, опубликованной 8/21/08) или замену атома кислорода рибозильного кольца на S с дополнительным замещением в 2'-положении (см. опубликованную заявку на патент США US2005-0130923, опубликованную 16 июня 2005 года) или, в качестве альтернативы, 5'-замещение BNA (см. международную заявку PCT WO 2007/134181, опубликованную 11/22/07, в которой LNA содержит в качестве заместителей, например, 5'-метильную или 5'-винильную группу).

Примеры нуклеозидов, содержащих модифицированные сахарные группы, включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие 5'-винильную, 5'-метильную (R или S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃, 2'-OCH₂CH₃, 2'-OCH₂CH₂F и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ замещающие группы. Заместитель в положении 2' может также быть выбран из аллила, amino, azido, thio, O-аллила, O-C₁-C₁₀ алкила, OCF₃, OCH₂F, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n) и O-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n), где каждый R₁, R_m и R_n независимо представляют собой H или содержащий заместители, или не содержащий заместители C₁-C₁₀ алкил.

В настоящем описании термин «бициклические нуклеозиды» относится к модифицированным нуклеозидам, содержащим бициклическую сахарную группу. Примеры бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат один или более бициклических нуклеозидов, содержащих мостик 4'-2'. Примеры таких бициклических нуклеозидов с мостиком 4'-2' включают, но не ограничиваются ими, одну из формул: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' (также называется конформационно ограниченным этилом или cEt) и 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' (и аналоги, см. патент США 7399845, выданный 15 июля 2008 года); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' (и аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2009/006478, опубликованную 8 января 2009 года); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' (и аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2008/150729, опубликованную 11 декабря 2008 года); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см. опубликованную заявку на патент США US2004-0171570, опубликованную 2 сентября 2004 года); 4'-CH₂-N(R)-O-2', где R представляет

собою H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу (см. патент США 7427672, выданный 23 сентября 2008 года); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см. Chattopadhyaya *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134); и 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' (и аналоги, см. опубликованную международную заявку WO 2008/154401, опубликованную 8 декабря 2008 года).

5 Дополнительные сообщения, относящиеся к бициклическим нуклеозидами, могут быть также найдены в опубликованной литературе (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.*
10 *Chem. Soc.*, 2007, 129(26) 8362-8379; Elayadi *et al.*, *Curr. Opinion Invest. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch *et al.*, *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; и Orum *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; патенты США № 6268490; 6525191; 6670461; 6770748; 6794499; 7034133; 7053207; 7399845; 7547684; и 7696345; публикацию патента США № US2008-0039618; US2009-0012281; патенты США серийный № 60/989574; 61/026995; 61/026998; 61/056564;
15 61/086231; 61/097787; и 61/099844; опубликованные международные заявки PCT WO 1994/014226; WO 2004/106356; WO 2005/021570; WO 2007/134181; WO 2008/150729; WO 2008/154401; и WO 2009/006478. Каждый из вышеупомянутых бициклических нуклеозидов может быть получен с одной или более стереохимическими конфигурациями сахара, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. международную
20 заявку PCT/DK98/00393, опубликованную 25 марта 1999 года как WO 99/14226).

В некоторых вариантах реализации бициклические сахарные группы нуклеозидов BNA включают, но не ограничиваются ими, соединения, содержащие по меньшей мере один мостик между 4'- и 2'-положением пентофуранозильной сахарной группы, при этом такие мостики независимо содержат 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо
25 выбранных из -[C(R_a)(R_b)]_n-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=O)-, -C(=NR_a)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x- и -N(R_a)-;

где:

x равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2, 3 или 4;

30 каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, содержащий заместители C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, содержащий заместители C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, содержащий заместители C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, содержащий заместители C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, содержащий заместители гетероциклический радикал, гетероарил, содержащий заместители
35 гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, содержащий заместители C₅-C₇

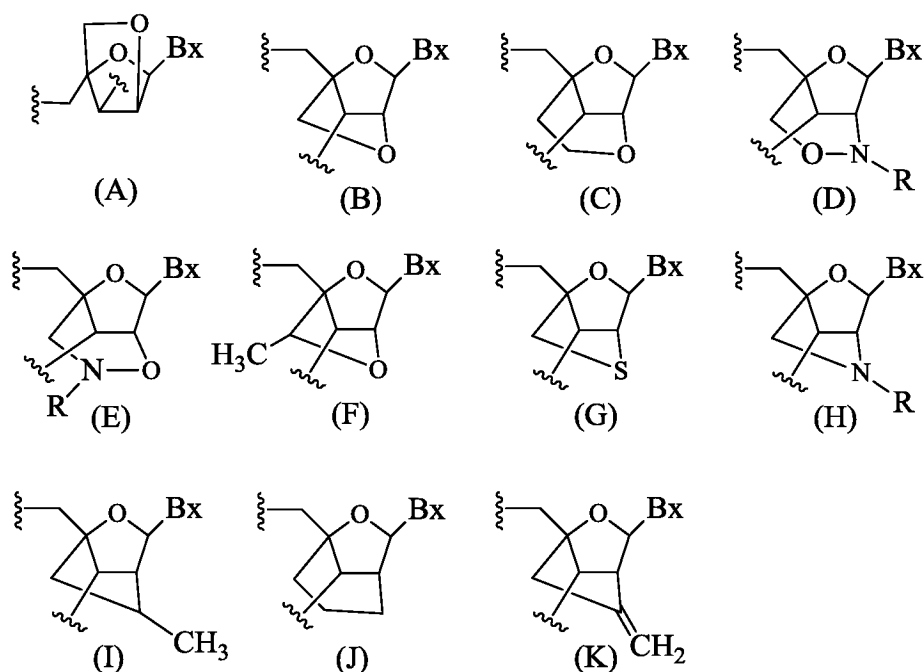
алициклический радикал, галоген, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $COOJ_1$, ацил ($C(=O)-H$), содержащий заместители ацил, CN , сульфонил ($S(=O)_2-J_1$) или сульфоксил ($S(=O)-J_1$); и

каждый J_1 и J_2 независимо представляет собой H , C_1-C_{12} алкил, содержащий заместители C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, содержащий заместители C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, содержащий заместители C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, содержащий заместители C_5-C_{20} арил, ацил ($C(=O)-H$), содержащий заместители ацил, гетероциклический радикал, содержащий заместители гетероциклический радикал, C_1-C_{12} аминоксил, содержащий заместители C_1-C_{12} аминоксил или защитную группу.

В некоторых вариантах реализации мостик в бициклической сахарной группе 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 $4'-CH_2-2'$, $4'-(CH_2)_2-2'$, $4'-(CH_2)_3-2'$, $4'-CH_2-O-2'$, $4'-(CH_2)_2-O-2'$, $4'-CH_2-O-N(R)-2'$ и $4'-CH_2-N(R)-O-2'$, где каждый R независимо представляет собой H , защитную группу или C_1-C_{12} алкил.

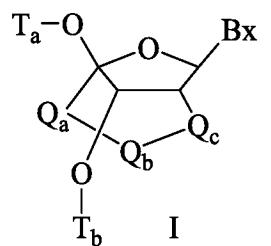
В некоторых вариантах реализации бициклические нуклеозиды также определяются изомерной конфигурацией. Например, нуклеозид, содержащий $4'-2'$ -метиленокси-мостик, может находиться в α -L-конфигурации или в β -D-конфигурации. Ранее BNA, содержащие α -L-метиленокси ($4'-CH_2-O-2'$), включали в антисмысловые олигонуклеотиды, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372).

В некоторых вариантах реализации бициклические нуклеозиды включают, но не ограничиваются ими, (A) α -L-метиленокси ($4'-CH_2-O-2'$)-BNA, (B) β -D-метиленокси ($4'-CH_2-O-2'$)-BNA, (C) этиленокси ($4'-(CH_2)_2-O-2'$)-BNA, (D) аминоксил ($4'-CH_2-O-N(R)-2'$)-BNA, (E) оксиамино ($4'-CH_2-N(R)-O-2'$)-BNA и (F) метил(метиленокси) ($4'-CH(CH_3)-O-2'$)-BNA, (G) метилтио ($4'-CH_2-S-2'$)-BNA, (H) метиленамино ($4'-CH_2-N(R)-2'$)-BNA, (I) метилкарбоциклическую ($4'-CH_2-CH(CH_3)-2'$) BNA, (J) пропиленкарбоциклическую ($4'-(CH_2)_3-2'$) BNA и (K) винил-BNA, изображенные ниже.



где Bx представляет собой основание, и R независимо представляет собой H, защитную группу, C₁-C₁₂ алкил или C₁-C₁₂ алкокси.

В некоторых вариантах реализации предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу I:



где:

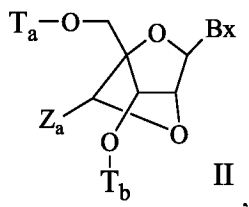
Bx представляет собой гетероциклическое основание;

-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 защитную группу амина; и

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату.

В некоторых вариантах реализации предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу II:



где:

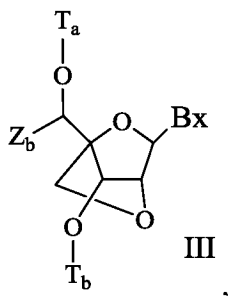
Bx представляет собой гетероциклическое основание;

5 Ta и Tb каждый независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

10 Za представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкинил, ацил, содержащий заместители ацил, содержащий заместители амид, тиол или содержащую заместители тиогруппу.

15 В одном из вариантов реализации каждая из групп, содержащих заместители, независимо моно- или поли-замещена замещающими группами, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксила, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N₃, OC(=X)J_c и NJ_eC(=X)NJ_cJ_d, где каждый J_c, J_d и J_e независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или содержащий заместители C₁-C₆ алкил, и X представляет собой O или NJ_c.

В некоторых вариантах реализации предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу III:



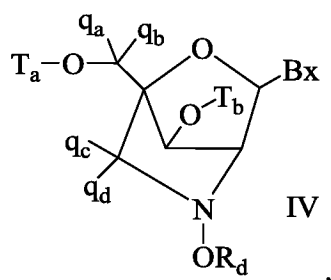
где:

20 Bx представляет собой гетероциклическое основание;

Ta и Tb каждый независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

25 Zb представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители ацил (C(=O)-).

В некоторых вариантах реализации предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу IV:



где:

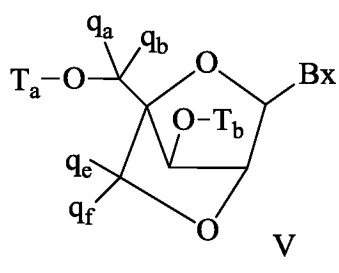
5 Вх представляет собой гетероциклическое основание;

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

10 R_d представляет собой C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил;

каждый q_a, q_b, q_c и q_d независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или содержащий заместители C₂-C₆ алкинил, C₁-C₆ алкоксил, 15 содержащий заместители C₁-C₆ алкоксил, ацил, содержащий заместители ацил, C₁-C₆ аминоалкил или содержащий заместители C₁-C₆ аминоалкил.

В некоторых вариантах реализации предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу V:



20 где:

Вх представляет собой гетероциклическое основание;

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

25 q_a, q_b, q_e и q_f каждый независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₁₂ алкил, содержащий заместители C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, содержащий заместители

C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, содержащий заместители C_2-C_{12} алкинил, C_1-C_{12} алкокси, содержащую заместители C_1-C_{12} алкоксигруппу, OJ_j , SJ_j , SOJ_j , SO_2J_j , NJ_jJ_k , N_3 , CN , $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O-C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$ или $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$;

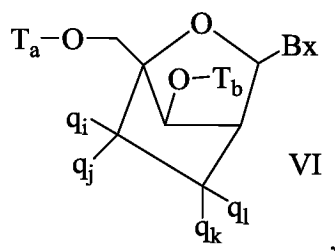
5 или q_e и q_f вместе представляют собой $=C(q_g)(q_h)$;

q_g и q_h каждый независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_{12} алкил или содержащий заместители C_1-C_{12} алкил.

10 Был описан синтез и получение мономеров метиленокси (4'-CH₂-O-2')-BNA аденина, цитозина, гуанина, 5-метилцитозина, тимина и урацила наряду с их олигомеризацией и свойствами распознавания нуклеиновых кислот (Koshkin *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630). BNA и их получение также описано в WO 98/39352 и WO 99/14226.

15 Были также получены аналоги метиленокси (4'-CH₂-O-2')-BNA и 2'-тио-BNA (Kumar *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222). Было также описано получение «закрытых» аналогов нуклеозидов, содержащих олигодезоксирибонуклеотидные дуплексы, в качестве субстратов для полимераз нуклеиновых кислот (Wengel *et al.*, WO 99/14226). Кроме того, в данной области техники был описан синтез 2'-амино-BNA, нового конформационно ограниченного аналога олигонуклеотида с высокой аффинностью (Singh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039). Кроме того, были получены 2'-амино- и 2'-метиламино-BNA и ранее была описана термическая стабильность их дуплексов с комплементарными цепями РНК и ДНК.

В некоторых вариантах реализации предложены бициклические нуклеозиды, имеющие формулу VI:



25 где:

Bx представляет собой гетероциклическое основание;

Ta и Tb каждый независимо представляет собой H, защитную группу гидроксила, конъюгированную группу, реакционноспособную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к субстрату;

30 каждый q_i , q_j , q_k и q_l независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_{12} алкил, содержащий заместители C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, содержащий заместители C_2-C_{12}

алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, содержащий заместители C₂-C₁₂ алкинил, C₁-C₁₂ алкоксил, содержащий заместители 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

5 q_i и q_j или q_l и q_k вместе представляют собой =C(q_g)(q_h), где q_g и q_h каждый независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₁₂ алкил или содержащий заместители C₁-C₁₂ алкил.

Был описан один из карбоциклических бициклических нуклеозидов, содержащий мостик 4'-(CH₂)₃-2', и аналоговый алкенильный мостик 4'-CH=CH-CH₂-2' (Freier *et al.*,
10 *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 наряду с их олигомеризацией и биохимическими исследованиями (Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(26), 8362-8379).

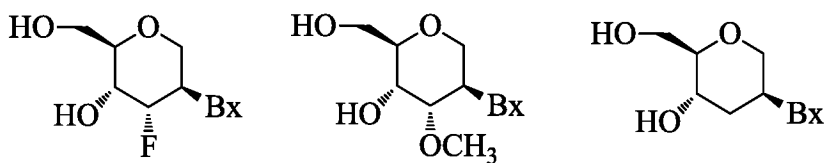
В настоящем описании термин «4'-2'-бициклический нуклеозид» относится к
15 бициклическому нуклеозиду, содержащему фуранозное кольцо, содержащее мостик, соединяющий два атома углерода указанного фуранозного кольца, соединяющий атом углерода 2' и атом углерода 4' сахарного кольца.

В настоящем описании термин «моноциклические нуклеозиды» относится к нуклеозидам, содержащим модифицированные сахарные группы, которые не являются
20 бициклическими сахарными группами. В некоторых вариантах реализации сахарная группа или аналог сахарной группы в нуклеозиде может быть модифицирован или содержать заместители в любом положении.

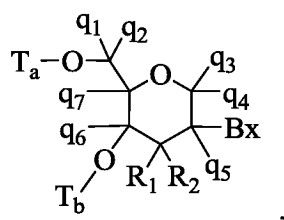
В настоящем описании термин «2'-модифицированный сахар» означает фуранозильный сахар, модифицированный в положении 2'. В некоторых вариантах
25 реализации такие модификации включают заместители, выбранные из: галогенида, включая, но не ограничиваясь ими, содержащий заместители и не содержащий заместители алкокси, содержащий заместители и не содержащий заместители тиаалкил, содержащий заместители и не содержащий заместители аминоалкил, содержащий заместители и не содержащий заместители алкил, содержащий заместители и не
30 содержащий заместители аллил и содержащий заместители и не содержащий заместители алкинил. В некоторых вариантах реализации 2'-модификации выбраны из заместителей, включая, но не ограничиваясь ими: O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nF, O(CH₂)_nONH₂, OCH₂C(=O)N(H)CH₃ и O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, где n и m равны от 1 до приблизительно 10. Другие 2'-замещающие группы могут быть также выбраны из: C₁-C₁₂
35 алкила, содержащего заместители алкила, алкенила, алкинила, алкарила, аралкила, О-

алкарила или O-аралкила, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, F, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, гетероциклоалкила, гетероциклоалкарила, аминокламино, полиалкламино, содержащего заместители силила, РНК-расщепляющей группы, репортерной группы, интеркалятора, группы для улучшения фармакокинетических свойств или группы для улучшения фармакодинамических свойств антисмыслового соединения и других заместителей, обладающих схожими свойствами. В некоторых вариантах реализации модифицированные нуклеозиды содержат боковую цепь 2'-МОЕ (Baker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 11944-12000). Было описано, что такое замещение 2'-МОЕ демонстрирует улучшенную аффинность связывания по сравнению с немодифицированными нуклеозидами и с другими модифицированными нуклеозидами, такими как 2'-O-метил, O-пропил и O-аминопропил. Также было показано, что олигонуклеотиды, содержащие заместитель 2'-МОЕ, являются антисмысловыми ингибиторами экспрессии генов с перспективными характеристиками для применения *in vivo* (Martin, *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).

В настоящем описании термин «модифицированный тетрагидропирановый нуклеозид» или «модифицированный ТНР-нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий шестичленный тетрагидропирановый «сахар», который заменяет пентофуранозильный остаток в обычных нуклеозидах (заменитель сахара). Модифицированные ТНР-нуклеозиды включают, но не ограничиваются ими, те соединения, которые называются в данной области техники гекситолнуклеиновой кислотой (HNA), анитолнуклеиновой кислотой (АНА), маннитолнуклеиновой кислотой (MNA) (см. Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854) или фтор-HNA (F-HNA), содержащей тетрагидропирановую кольцевую систему, проиллюстрированную ниже:



В некоторых вариантах реализации выбраны заменители сахара, имеющие формулу VII:



VII

где независимо для каждого из указанного по меньшей мере одного тетрагидропиранового аналога нуклеозида формулы VII:

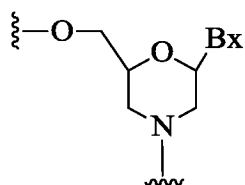
Vx представляет собой гетероциклическое основание;

5 T_a и T_b каждый независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, или один из T_a и T_b представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, а другой из T_a и T_b представляет собой H , защитную группу гидроксила, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую группу;

q_1 , q_2 , q_3 , q_4 , q_5 , q_6 и q_7 каждый независимо представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, содержащий заместители C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, содержащий заместители C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или содержащий заместители C_2 - C_6 алкинил; и каждый из R_1 и R_2 выбран из водорода, гидроксила, галогена, содержащего заместители или не содержащего заместители алкокси, NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ и CN , где X представляет собой O , S или NJ_1 , и каждый J_1 , J_2 и J_3 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации предложены модифицированные ТНР-нуклеозиды формулы VII, в которых q_1 , q_2 , q_3 , q_4 , q_5 , q_6 и q_7 каждый представляет собой H .
10 В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из: q_1 , q_2 , q_3 , q_4 , q_5 , q_6 и q_7 отличен от H . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из: q_1 , q_2 , q_3 , q_4 , q_5 , q_6 и q_7 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации предложены ТНР-нуклеозиды формулы VII, в которых один из: R_1 и R_2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R_1 представляет собой фтор, и R_2 представляет собой H ;
15 R_1 представляет собой метокси, и R_2 представляет собой H ; и R_1 представляет собой метоксиэтокси, и R_2 представляет собой H .

В некоторых вариантах реализации заменители сахара содержат кольца, содержащие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, существуют данные о нуклеозидах, содержащих морфолиновые сахарные группы, и их применении в
20 олигомерных соединениях (см., например: Braasch *et al.*, *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510; и патенты США 5698685; 5166315; 5185444; и 5034506). В настоящем описании термин «морфолиновая группа» означает заменитель сахара, имеющий следующую формулу:



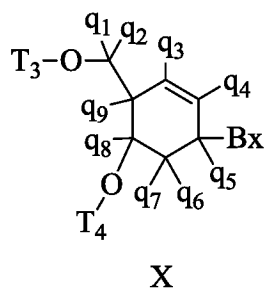
В некоторых вариантах реализации морфолиновые группы могут быть модифицированы, например, путем присоединения или изменения различных замещающих групп из приведенной выше структуры морфолиновой группы. В настоящем описании такие заменители сахара называются «модифицированными морфолиновыми группами».

Также предложены, без ограничения, комбинации модификаций, такие как 2'-F-5'-метил-замещенные нуклеозиды (другие описанные 5',2'-бис-замещенные нуклеозиды см. в международной заявке PCT WO 2008/101157, опубликованной 8/21/08) и замена атома кислорода рибозильного кольца на S и дополнительное замещение в 2'-положении (см. опубликованную заявку на патент США US2005-0130923, опубликованную 16 июня 2005 года) или, в качестве альтернативы, 5'-замещение в бициклической нуклеиновой кислоте (см. международную заявку PCT WO 2007/134181, опубликованную 11/22/07, в которой 4'-CH₂-O-2'-бициклический нуклеозид дополнительно содержит в качестве заместителей 5'-метильную или 5'-винильную группу в положении 5'). Также был описан синтез и получение карбоциклических бициклических нуклеозидов наряду с их олигомеризацией и биохимическими исследованиями (см., например, Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(26), 8362-8379).

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения содержат один или более модифицированных циклогексенильных нуклеозидов, которые представляют собой нуклеозиды, содержащие шестичленный циклогексенил вместо пентофуранозильного остатка во встречающихся в природе нуклеозидах. Модифицированные циклогексенильные нуклеозиды включают, но не ограничиваются ими, те, которые описаны в данной области техники (см., например, совместную опубликованную заявку PCT WO 2010/036696, опубликованную 10 апреля 2010 года, Robeyns *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(6), 1979-1984; Horváth *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(30), 9340-9348; Gu *et al.*, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2005, 24(5-7), 993-998; Nauwelaerts *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2005, 33(8), 2452-2463; Robeyns *et al.*, *Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*, 2005, F61(6), 585-586; Gu *et al.*, *Tetrahedron*, 2004, 60(9), 2111-2123; Gu *et al.*, *Oligonucleotides*, 2003, 13(6), 479-489; Wang *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 4499-4505; Verbeure *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2001, 29(24), 4941-4947;

Wang et al., *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8478-82; Wang et al., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2001, 20(4-7), 785-788; Wang et al., *J. Am. Chem.*, 2000, 122, 8595-8602; опубликованную заявку РСТ, WO 06/047842; и опубликованную заявку РСТ WO 01/049687; полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание

5 посредством ссылки). Некоторые модифицированные циклогексенильные нуклеозиды имеют формулу X:



где независимо для каждого из указанного по меньшей мере одного циклогексенильного аналога нуклеозида формулы X:

Bx представляет собой гетероциклическое основание;

T₃ и T₄ каждый независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую циклогексенильный аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, или один из T₃ и T₄ представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую тетрагидропирановый аналог нуклеозида с антисмысловым соединением, а другой из T₃ и T₄ представляет собой H, защитную группу гидроксила, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую группу; и

q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆, q₇, q₈ и q₉ каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил, содержащий заместители C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, содержащий заместители C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, содержащий заместители C₂-C₆ алкинил или другую замещающую группу для сахара.

В настоящем описании термин «2'-модифицированный» или «2'-замещенный» относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий заместитель в положении 2', отличный от H или OH. 2'-модифицированные нуклеозиды, включают, но не ограничиваются ими, бициклические нуклеозиды, в которых мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, соединяет 2'-углерод и другой углерод сахарного кольца; и нуклеозиды с не образующими мостик 2'-заместителями, такими как аллил, амина, азидо, тио, 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), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H или содержащий заместители или не содержащий заместители C₁-C₁₀ алкил. 2'-

модифицированные нуклеозиды могут дополнительно содержать другие модификации, например, в других положениях сахара и/или в нуклеотидном основании.

В настоящем описании термин «2'-F» относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий фторгруппу в положении 2' сахарного кольца.

В настоящем описании термины «2'-OMe» или «2'-OCH₃», или «2'-О-метил» каждый относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий группу -OCH₃ в положении 2' сахарного кольца.

В настоящем описании термины «МОЕ» или «2'-МОЕ», или «2'-OCH₂CH₂OCH₃», или «2'-О-метоксиэтил» каждый относится к нуклеозиду, содержащему сахар, содержащий группу -OCH₂CH₂OCH₃ в положении 2' сахарного кольца.

В настоящем описании термин «олигонуклеотид» относится к соединению, содержащему множество связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации один или более из указанного множества нуклеозидов являются модифицированными. В некоторых вариантах реализации олигонуклеотид содержит один или более рибонуклеозидов (РНК) и/или дезоксирибонуклеозидов (ДНК).

В данной области техники также известны многие другие бициклические и трициклические кольцевые системы, являющиеся заменителями сахара, которые могут быть использованы для модификации нуклеозидов для включения в антисмысловые соединения (см., например, обзорную статью: Leumann, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 841-854). Такие кольцевые системы могут быть подвергнуты различным дополнительным замещениям для повышения активности.

Способы получения модифицированных сахаров хорошо известны специалисту в данной области техники. Некоторые типичные патенты США, которые описывают получение таких модифицированных сахаров, включают, без ограничения, U.S.: 4981957; 5118800; 5319080; 5359044; 5393878; 5446137; 5466786; 5514785; 5519134; 5567811; 5576427; 5591722; 5597909; 5610300; 5627053; 5639873; 5646265; 5670633; 5700920; 5792847 и 6600032, и международную заявку PCT/US2005/019219, поданную 2 июня 2005 года и опубликованную как WO 2005/121371 22 декабря 2005 года, полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

В нуклеотидах, содержащих модифицированные сахарные группы, нуклеотидные основания (природные, модифицированные или их комбинацию) сохраняют для гибридизации с соответствующей нуклеиновой кислотой-мишенью.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированные сахарные группы. В некоторых вариантах реализации модифицированная сахарная группа представляет собой 2'-МОЕ. В

некоторых вариантах реализации 2'-МОЕ-модифицированные нуклеозиды расположены в гѣпмерном мотиве. В некоторых вариантах реализации модифицированная сахарная группа представляет собой бициклический нуклеозид, содержащий мостиковую группу (4'-CH(CH₃)-O-2'). В некоторых вариантах реализации (4'-CH(CH₃)-O-2')-модифицированные нуклеозиды расположены по всем «крыльям» гѣпмерного мотива.

Модифицированные нуклеотидные основания

Модификации или замещения в нуклеотидном основании (или основании) структурно отличаются от встречающихся в природе или синтетических немодифицированных нуклеотидных оснований, хотя по функциям равнозначны им. Как природные, так и модифицированные нуклеотидные основания способны участвовать в образовании водородных связей. Такие модификации нуклеотидного основания могут придавать антисмысловым соединениям устойчивость к нуклеазам, аффинность связывания или какое-либо другое полезное биологическое свойство. Модифицированные нуклеотидные основания включают синтетические и природные нуклеотидные основания, такие как, например, 5-метилцитозин (5-me-C). Некоторые замещения в нуклеотидных основаниях, включая 5-метилцитозиновые замещения, особенно подходят для повышения аффинности связывания антисмыслового соединения в отношении целевой нуклеиновой кислоты. Например, было показано, что 5-метилцитозиновые замещения повышают стабильность дуплекса нуклеиновой кислоты на 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y.S., Crooke, S.T. and Lebleu, B., eds., Antisense Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278).

Дополнительные модифицированные нуклеотидные основания включают 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метильные и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропильные и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил и цитозин, 5-пропинил (-C≡C-CH₃)-урацил и цитозин, и другие алкильные производные пиримидиновых оснований, 6-азо-урацил, -цитозин и -тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген-, 8-амино-, 8-тиол-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген-, в частности, 5-бром-, 5-трифторметил и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 2-F-аденин, 2-аминоаденин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-деазааденин, и 3-деазагуанин и 3-деазааденин.

Группы, представляющие собой гетероциклические основания, могут также включать те, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено другими

гетероциклами, например, 7-дезааденином, 7-дезагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Нуклеотидные основания, которые особенно подходят для повышения аффинности связывания антисмысловых соединений, включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2-, N-6- и O-6-замещенные пурины, включая 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту CFB, содержат одно или более модифицированных нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации антисмысловые олигонуклеотиды, укороченные или с расширенным гэпом, нацеленные на нуклеиновую кислоту CFB, содержат одно или более модифицированных нуклеотидных оснований. В некоторых вариантах реализации модифицированное нуклеотидное основание представляет собой 5-метилцитозин. В некоторых вариантах реализации каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Конъюгированные антисмысловые соединения

Антисмысловые соединения могут быть ковалентно связаны с одной или более группами или конъюгатами, которые повышают активность, распределение в клетках или поглощение клетками полученных антисмысловых олигонуклеотидов. Типичные конъюгированные группы включают холестериновые группы и липидные группы. Дополнительные конъюгированные группы включают углеводы, фосфолипиды, биотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахинон, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители.

Антисмысловые соединения можно также модифицировать так, чтобы они содержали одну или более стабилизирующих групп, которые, как правило, присоединяют к одному или обоим концам антисмысловых соединений для усиления свойств, таких как, например, устойчивость к нуклеазам. Стабилизирующие группы включают кэп-структуры. Данные концевые модификации защищают антисмысловое соединение с концевой нуклеиновой кислотой от распада под действием экзонуклеазы и могут облегчать доставку и/или его локализацию 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 техники и включают, например, инвертированные дезокси-кэпы, лишенные азотистых оснований. Дополнительные 3'- и 5'-стабилизирующие группы, которые могут быть использованы для кэпирования одного или обоих концов антисмыслового соединения для придания ему устойчивости к нуклеазам, включают те группы, которые описаны в WO 03/004602, опубликованной 16 января 2003 года.

В некоторых вариантах реализации антисмысловые соединения, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, которые особенно подходят для применения в качестве ssРНК, модифицируют путем присоединения одной или более конъюгированных групп. В целом, конъюгированные группы модифицируют одно или более свойств

5 присоединяемого олигонуклеотида, включая, но не ограничиваясь ими, фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, распределение в клетках, поглощение клетками, заряд и клиренс. Конъюгированные группы, которые обычно используют в области химии, связывают напрямую или через возможный конъюгат-связывающий фрагмент или конъюгат-связывающую группу с исходным соединением,

10 таким как олигонуклеотид. Конъюгированные группы включают, без ограничения, интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, полиэтиленгликоли, простые тиоэфиры, простые полиэфиры, холестерины, тиохолестерины, молекулы холевой кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители. Некоторые

15 конъюгированные группы были описаны ранее, например: молекула холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-тримитиол (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et

20 al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, додекандиоловые или ундециловые остатки (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), фосфолипид, например, ди-гексадецил-рац-глицерин или триэтиламмония 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-

25 3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), полиамин или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973), или адамантан-уксусная кислота (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654), пальмитиловая группа (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237) или октадециламин- или гексиламинокарбонилостероидная группа (Crooke et al., J.

30 Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937).

Дополнительные конъюгаты, включая те, которые подходят для ssРНК, и их расположение в антисмысловых соединениях см., например, в заявке США №61/583963.

Тестирование антисмысловых олигонуклеотидов in vitro

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 по достижении указанными клетками приблизительно 60-80% конфлюэнтности в культуре.

Один из реагентов, обычно используемых для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, включает катионный липидный реагент для трансфекции ЛИПОФЕКТИН (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с ЛИПОФЕКТИНОМ в OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) с достижением желаемой конечной концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации ЛИПОФЕКТИНА, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другой реагент, используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, включает ЛИПОФЕКТАМИН (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Антисмысловый олигонуклеотид смешивают с ЛИПОФЕКТАМИНОМ в среде OPTI-MEM 1 с пониженным содержанием сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) с достижением желаемой концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации ЛИПОФЕКТАМИНА, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другая технология, используемая для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, включает электропорацию.

Еще одна технология, используемая для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивированные клетки, включает свободное поглощение олигонуклеотидов клетками.

Клетки обрабатывают антисмысловыми олигонуклеотидами обычными способами. Клетки могут быть собраны через 16-24 часа после обработки антисмысловыми олигонуклеотидами, и в это время измеряют уровни РНК или белка, кодируемого целевой нуклеиновой кислотой, способами, известными в данной области техники и описанными в настоящем документе. Как правило, в случае, когда обработку осуществляют в нескольких повторностях, данные представляют в виде среднего значения для повторных обработок.

Концентрация применяемого антисмыслового олигонуклеотида варьируется между линиями клеток. Способы определения оптимальной концентрации антисмыслового олигонуклеотида для конкретной линии клеток хорошо известны в данной области техники. Антисмысловые олигонуклеотиды, как правило, применяют в концентрациях в диапазоне от 1 нМ до 300 нМ при трансфекции с использованием ЛИПОФЕКТАМИНА.

При трансфекции с использованием электропорации антисмысловые олигонуклеотиды применяют в более высоких концентрациях в диапазоне от 625 до 20000 нМ.

Выделение РНК

5 Анализ РНК может быть выполнен на тотальной клеточной РНК или poly(A)+ мРНК. Способы выделения РНК хорошо известны в данной области техники. РНК получают с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием реагента TRIZOL (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) в соответствии с протоколами, рекомендованными производителем.

10

Некоторые показания

 Некоторые варианты реализации, представленные в настоящем документе, относятся к способам лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, у субъекта путем введения
15 CFB-специфичного ингибитора, такого как антисмысловое соединение, нацеленное на CFB.

 Примеры заболеваний почек, связанных с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, которые можно лечить, предотвращать и/или облегчать способами, предложенными согласно настоящему изобретению, включают C3-
20 гломерулопатию, атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), болезнь плотного осадка (DDD; также известную как мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN) II типа или C3Neph) и CFHR5-нефропатию.

 Дополнительные заболевания почек, связанные с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, которые можно лечить, предотвращать и/или облегчать
25 способами, предложенными согласно настоящему изобретению, включают IgA-нефропатию; мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит (MPGN); аутоиммунные нарушения, включая волчаночный нефрит и системную красную волчанку (SLE); индуцированный инфекцией гломерулонефрит (также известный как постинфекционный гломерулонефрит); и ишемически-реперфузионное повреждение
30 почек, например, посттрансплантационное ишемически-реперфузионное повреждение почек.

 Примеры непочечных нарушений, связанных с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, которые можно лечить и/или предотвращать способами, предложенными согласно настоящему изобретению, включают заболевания глаз, такие
35 как дегенерация желтого пятна, например, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD),

включая влажную форму AMD и сухую форму AMD, такую как географическая атрофия; оптиконевромиелит; заболевание роговицы, такое как воспаление роговицы; аутоиммунный увеит; и диабетическая ретинопатия. Существуют данные о том, что система комплемента вовлечена в заболевания глаз. Jha P, et al., *Mol Immunol* (2007) 44(16): 3901-3908. Дополнительные примеры непочечных нарушений, связанных с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, которые можно лечить и/или предотвращать способами, предложенными согласно настоящему изобретению, включают васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), антифосфолипидный синдром (также известный как синдром антифосфолипидных антител (APS)), астму, ревматоидный артрит, миастению гравис и рассеянный склероз.

Некоторые варианты реализации, представленные в настоящем описании, относятся к способам лечения, предотвращения или облегчения заболевания почек, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, у субъекта путем введения CFB-специфичного ингибитора, такого как антисмысловое соединение, нацеленное на CFB. В некоторых вариантах реализации заболевание почек представляет собой волчаночный нефрит, системную красную волчанку (SLE), болезнь плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрит (C3GN), CFHR5-нефропатию или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любую комбинацию указанных заболеваний.

Некоторые варианты реализации, представленные в настоящем описании, относятся к способам лечения, предотвращения или облегчения дегенерации желтого пятна, такой как возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), у субъекта путем введения CFB-специфичного ингибитора, такого как антисмысловое соединение, нацеленное на CFB. В некоторых вариантах реализации AMD представляет собой влажную форму AMD или сухую форму AMD. В некоторых вариантах реализации сухая форма AMD может представлять собой географическую атрофию. Исследования показали связь дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента и AMD. Компоненты комплемента являются частыми составляющими глазных друз, внеклеточного вещества, которое накапливается в желтом пятне у пациентов с AMD. Кроме того, существуют данные о том, что варианты CFH и CFB являются причиной почти 75% случаев AMD в Северной Европе и Северной Америке. Также было обнаружено, что специфический полиморфизм CFB обеспечивает защиту от AMD. Patel, N. et al., *Eye* (2008) 22(6):768-76. Кроме того, мыши, гомозиготные по нулевому гену CFB, демонстрируют более низкую активность пути активации комплемента, демонстрируют меньшее поражение глаз и неоваскуляризацию хориоидеи (CNV) после лазерной фотокоагуляции. Rohrer, B. et al., *Invest Ophthalmol Vis*

- Sci.* (2009) 50(7):3056-64. Кроме того, лечение siPHK CFB защищает мышей от CNV, индуцируемой лазером. Bora, NS et al., *J Immunol.* (2006) 177(3):1872-8. Исследования также показали, что почки и глаза имеют общие пути развития и особенности структуры, включая композицию протомеров коллагена IV базальной мембраны и васкуляльность.
- 5 Savige et al., *J Am Soc Nephrol.* (2011) 22(8):1403-15. Существует подтверждение того, что путь активации комплемента вовлечен в заболевания почек и глаз. Например, наследственный дефицит белка-регулятора комплемента является причиной предрасположенности к атипичному гемолитико-уремическому синдрому и AMD. Richards A et al., *Adv Immunol.* (2007) 96:141-77. Кроме того, хроническая болезнь почек
- 10 была связана с AMD. Nitsch, D. et al., *Ophthalmic Epidemiol.* (2009) 16(3):181-6; Choi, J. et al, *Ophthalmic Epidemiol.* (2011) 18(6):259-63. Болезнь плотного осадка (DDD), заболевание почек, связанное с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, характеризуется острым нефритическим синдромом и глазными друзами. Cruz and Smith, *GeneReviews* (2007) Jul 20. Более того, мыши с генетической делецией компонента
- 15 альтернативного пути активации комплемента демонстрируют сосуществующие фенотипы заболеваний почек и глаз. Существуют данные о том, что у мышей, гомозиготных по нулевому гену CFH, развивается DDD и присутствуют аномалии сетчатки и дисфункция зрения. Pickering et al., *Nat Genet.* (2002) 31(4):424-8. Модели заболеваний почек, связанных с дисрегуляцией альтернативного пути активации
- 20 комплемента, у мышей также приняты в качестве моделей AMD. Pennesi ME et al., *Mol Aspects Med* (2012) 33:487-509. Мыши с нулевым геном CFH, например, представляют собой общепринятую модель заболеваний почек, таких как DDD, и AMD. Кроме того, существуют данные о том, что AMD связана с системным источником факторов комплемента, которые накапливаются локально в глазу для управления альтернативным
- 25 путем активации комплемента. Loyet et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2012) 53(10):6628-37.

ПРИМЕРЫ

Неограничивающее описание и включение посредством ссылки

- Тогда как некоторые соединения, композиции и способы, описанные в настоящем
- 30 документе, были специально описаны в соответствии с некоторыми вариантами реализации, следующие примеры служат исключительно для иллюстрации соединений, описанных в настоящем документе, и не ограничивают их. Полное содержание каждого из документов, приведенных в настоящей заявке, включено в настоящее описание посредством ссылки.

Очевидно, что последовательность, представленная в каждой SEQ ID NO в примерах, приведенных в настоящем описании, не зависит от какой-либо модификации сахарной группы, межнуклеозидной связи или нуклеотидного основания. Соответственно, антисмысловые соединения, определяемые SEQ ID NO, могут независимо содержать одну или более модификаций сахарной группы, межнуклеозидной связи или нуклеотидного основания. Антисмысловые соединения, описываемые номером Isis (Isis No), показывают комбинацию последовательности нуклеотидных оснований и мотива.

Пример 1: антисмысловое ингибирование фактора В комплемента (CFB) человека в клетках HepG2 МОЕ-гэпмерами

Получали антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту фактора В комплемента (CFB) человека, и тестировали их на предмет действия на мРНК CFB *in vitro*. Указанные антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов со схожими условиями культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Культивированные клетки HepG2 с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали 4500 нМ антисмыслового олигонуклеотида с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 (прямая последовательность AGTCTCTGTGGCATGGTTTGG, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 810; обратная последовательность GGGCGAATGACTGAGATCTTG, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 811; последовательность зонда TACCGATTACCACAAGCAACCATGGCA, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 812) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Вновь полученные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже получали в виде МОЕ-гэпмеров 5-10-5. Длина указанных МОЕ-гэпмеров 5-10-5 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-крыле и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-крыле содержал 2'-МОЕ-модификацию. Межнуклеозидные связи на протяжении каждого гэпмера представляли

с собой фосфоротиоатные (P=S) связи. Все остатки цитозина на протяжении каждого гэнмера представляли собой 5-метилцитозины. «Сайт инициации» означает самый крайний нуклеозид с 5'-конца, на который нацелен гэнмер, в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» означает самый крайний нуклеозид с 3'-конца, на который нацелен гэнмер, в последовательности гена человека. Каждый гэнмер, перечисленный в таблицах ниже, нацелен либо на мРНК CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 1 (номер доступа в GENBANK NM_001710.5), либо на геномную последовательность CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 2 (номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченная в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000), либо на обе. «n/a» означает, что антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на данную конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Таблица 1

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэнмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	Сайт инициации SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингибирования	Сайт инициации SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
532608	20	39	Экзон 1	GCTGAGCTGCCAGTCAAGGA	36	1741	1760	6
532609	26	45	Экзон 1	GGCCCCGCTGAGCTGCCAGT	16	1747	1766	7
532610	45	64	Экзон 1	CGGAACATCCAA GCGGGAGG	11	1766	1785	8
532611	51	70	Экзон 1	CTTTCCCGGAACA TCCAAGC	26	1772	1791	9
532612	100	119	Экзон 1	ATCTGTGTCTGG CACCTGC	25	1821	1840	10
532613	148	167	Экзон 1	GTCACATTCCCTT CCCCTGC	39	1869	1888	11
532614	154	173	Экзон 1	GACCTGGTCACAT TCCCTTC	71	1875	1894	12
532615	160	179	Экзон 1	GACCTAGACCTGG TCACATT	35	1881	1900	13
532616	166	185	Экзон 1	ACTCCAGACCTAG ACCTGGT	39	1887	1906	14
532617	172	191	Экзон 1	GCTGAAACTCCAG ACCTAGA	27	1893	1912	15
532618	178	197	Экзон 1	GTCCAAGCTGAA ACTCCAGA	29	1899	1918	16
532619	184	203	Экзон 1	CTCAGTGTCCAAG CTGAAAC	21	1905	1924	17
532620	246	265	Экзон 1	AGGAGAGAAGCT GGGCCTGG	31	1967	1986	18
532621	252	271	Экзон 1	GAAGGCAGGAGA GAAGCTGG	25	1973	1992	19
532622	336	355	Стык экзонов 1-2	GTGGTGGTCACAC CTCCAGA	28	n/a	n/a	20

532623	381	400	Экзон 2	CCCTCCAGAGAGC AGGATCC	22	2189	2208	21
532624	387	406	Экзон 2	TCTACCCCTCCA GAGAGCA	37	2195	2214	22
532625	393	412	Экзон 2	TTGATCTCTACCC CCTCCAG	30	2201	2220	23
532626	417	436	Экзон 2	TGGAGAAGTCGG AAGGAGCC	35	2225	2244	24
532627	423	442	Экзон 2	CCCTCTTGGAGAA GTCGGAA	37	2231	2250	25
532628	429	448	Экзон 2	GCCTGGCCCTCTT GGAGAAG	0	2237	2256	26
532629	435	454	Экзон 2	TCCAGTGCCTGGC CCTCTTG	26	2243	2262	27
532630	458	477	Экзон 2	AGAAGCCAGAAG GACACACG	30	2266	2285	28
532631	464	483	Экзон 2	ACGGGTAGAAGC CAGAAGGA	43	2272	2291	29
532632	480	499	Экзон 2	CGTGTCTGCACAG GGTACGG	57	2288	2307	30
532633	513	532	Экзон 2	AGGGTGCTCCAG GACCCCGT	27	2321	2340	31
532634	560	579	Стык экзонов 2-3	TTGCTCTGCACTC TGCCTTC	41	n/a	n/a	32
532635	600	619	Экзон 3	TATTCCTCGTTCT CGAAGTC	67	2808	2827	33
532636	626	645	Экзон 3	CATTGTAGTAGGG AGACCGG	24	2834	2853	34
532637	632	651	Экзон 3	CACTCACATTGTA GTAGGGA	49	2840	2859	35
532638	638	657	Экзон 3	TCTCATCACTCAC ATTGTAG	50	2846	2865	36
532639	644	663	Экзон 3	AAGAGATCTCATC ACTCACA	52	2852	2871	37
532640	650	669	Экзон 3	AGTGGAAGAGA TCTCATCA	34	2858	2877	38
532641	656	675	Экзон 3	CATAGCAGTGGA AAGAGATC	32	2864	2883	39
532642	662	681	Экзон 3	AACCGTCATAGCA GTGGAAA	45	2870	2889	40
532643	668	687	Экзон 3	GAGTGTAACCGTC ATAGCAG	36	2876	2895	41
532644	674	693	Экзон 3	CCCGGAGAGTGT AACCGTCA	30	2882	2901	42
532645	680	699	Экзон 3	CAGAGCCCCGGA GAGTGTA	27	2888	2907	43
532646	686	705	Экзон 3	GATTGGCAGAGC CCCGGAGA	20	2894	2913	44
532647	692	711	Экзон 3	AGGTGCGATTGGC AGAGCCC	28	2900	2919	45
532648	698	717	Экзон 3	CTTGGCAGGTGCG ATTGGCA	24	2906	2925	46
532649	704	723	Экзон 3	CATTCACTGGCA GGTGCGA	28	2912	2931	47
532650	729	748	Экзон 3	ATCGCTGTCTGCC CACTCCA	44	2937	2956	48
532651	735	754	Экзон 3	TCACAGATCGCTG TCTGCC	44	2943	2962	49
532652	741	760	Экзон 3	CCGTTGTCACAGA TCGCTGT	27	2949	2968	50

532653	747	766	СТЫК ЭКЗОНОВ 3-4	CCCGCTCCGTTGT CACAGAT	28	n/a	n/a	51
532654	753	772	СТЫК ЭКЗОНОВ 3-4	CAGTACCCCGCTC CGTTGTC	13	n/a	n/a	52
532655	759	778	СТЫК ЭКЗОНОВ 3-4	TTGGAGCAGTACC CCGCTCC	8	n/a	n/a	53
532656	789	808	ЭКЗОН 4	ACCTTCCTTGTGC CAATGGG	40	3152	3171	54
532657	795	814	ЭКЗОН 4	CTGCCCACCTTCC TTGTGCC	41	3158	3177	55
532658	818	837	ЭКЗОН 4	CGCTGTCTTCAAG GCGGTAC	33	3181	3200	56
532659	835	854	ЭКЗОН 4	GCTGCAGTGGTAG GTGACGC	32	3198	3217	57
532660	841	860	ЭКЗОН 4	CCCCCGGCTGCAG TGGTAGG	17	3204	3223	58
532661	847	866	ЭКЗОН 4	GGTAAGCCCCCG GCTGCAGT	28	3210	3229	59
532662	853	872	ЭКЗОН 4	ACGCAGGGTAAG CCCCCGGC	13	3216	3235	60
532663	859	878	ЭКЗОН 4	GGAGCCACGCAG GGTAAGCC	33	3222	3241	61
532664	866	885	ЭКЗОН 4	GCCGCTGGGAGC CACGCAGG	10	3229	3248	62
532665	891	910	ЭКЗОН 4	CAAGAGCCACCTT CCTGACA	17	3254	3273	63
532666	897	916	ЭКЗОН 4	CCGCTCCAAGAGC CACCTTC	25	3260	3279	64
532667	903	922	ЭКЗОН 4	TCCGTCCCGCTCC AAGAGCC	29	3266	3285	65
532668	909	928	ЭКЗОН 4	GAAGGCTCCGTCC CGCTCCA	14	3272	3291	66
532669	915	934	ЭКЗОН 4	TGGCAGGAAGGC TCCGTCCC	18	3278	3297	67
532670	921	940	СТЫК ЭКЗОНОВ 4-5	GAGTCTTGGCAGG AAGGCTC	20	n/a	n/a	68
532671	927	946	СТЫК ЭКЗОНОВ 4-5	ATGAAGGAGTCTT GGCAGGA	14	n/a	n/a	69
532672	956	975	ЭКЗОН 5	CTTCGGCCACCTC TTGAGGG	45	3539	3558	70
532673	962	981	ЭКЗОН 5	GGAAAGCTTCGG CCACCTCT	37	3545	3564	71
532674	968	987	ЭКЗОН 5	AAGACAGGAAAG CTTCGGCC	28	3551	3570	72
532675	974	993	ЭКЗОН 5	TCAGGGAAGACA GGAAAGCT	16	3557	3576	73
532676	996	1015	ЭКЗОН 5	TCGACTCCTTCTA TGGTCTC	31	3579	3598	74
532677	1033	1052	СТЫК ЭКЗОНОВ 5-6	CTTCTGTTGTTC CCTGGGC	36	n/a	n/a	75
532678	1068	1087	ЭКЗОН 6	TTCATGGAGCCTG AAGGGTC	19	3752	3771	76
532679	1074	1093	ЭКЗОН 6	TAGATGTTTCATGG AGCCTGA	24	3758	3777	77
532680	1080	1099	ЭКЗОН 6	ACCAGGTAGATGT TCATGGA	13	3764	3783	78

532681	1086	1105	Экзон 6	TCTAGCACCAGGT AGATGTT	20	3770	3789	79
532682	1092	1111	Экзон 6	GATCCATCTAGCA CCAGGTA	33	3776	3795	80
532683	1098	1117	Экзон 6	CTGTCTGATCCAT CTAGCAC	44	3782	3801	81
532684	1104	1123	Экзон 6	CCAATGCTGTCTG ATCCATC	29	3788	3807	82
532685	1129	1148	Экзон 6	TTTGGCTCCTGTG AAGTTGC	40	3813	3832	83

Таблица 2

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп -сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
532686	1135	1154	Экзон 6	ACACTTTTGGCT CCTGTGA	91	3819	3838	84
532687	1141	1160	Экзон 6	GACTAGACACTTT TTGGCTC	77	3825	3844	85
532688	1147	1166	Экзон 6	TAAGTTGACTAGA CACTTTT	70	3831	3850	86
532689	1153	1172	Экзон 6	CTCAATTAAAGTTG ACTAGAC	61	3837	3856	87
532690	1159	1178	Стык экзонов 6-7	CACCTTCTCAATT AAGTTGA	57	3843	3862	88
532691	1165	1184	Стык экзонов 6-7	ACTTGCCACCTTC TCAATTA	56	n/a	n/a	89
532692	1171	1190	Стык экзонов 6-7	ACCATAACTTGCC ACCTTCT	56	n/a	n/a	90
532693	1177	1196	Экзон 7	CTTCACACCATAA CTTGCCA	56	4153	4172	91
532694	1183	1202	Экзон 7	TCITGGCTTCACA CCATAAC	55	4159	4178	92
532695	1208	1227	Экзон 7	ATGTGGCATATGT CACTAGA	55	4184	4203	93
532696	1235	1254	Экзон 7	CAGACACTTTGAC CCAAATT	55	4211	4230	94
532697	1298	1317	Стык экзонов 7-8	GGTCTTCATAATT GATTTCA	53	n/a	n/a	95
532698	1304	1323	Стык экзонов 7-8	ACTTGTGGTCTTC ATAATTG	53	n/a	n/a	96
532699	1310	1329	Стык экзонов 7-8	ACTTCAACTTGTG GTCTTCA	52	n/a	n/a	97
532700	1316	1335	Экзон 8	TCCCTGACTTCAA CTTGTGG	52	4609	4628	98
532701	1322	1341	Экзон 8	TGTTAGTCCCTGA CTTCAAC	52	4615	4634	99
532702	1328	1347	Экзон 8	TCITGGTGTAGT CCCTGAC	51	4621	4640	100

532703	1349	1368	Экзон 8	TGTACACTGCCTG GAGGGCC	51	4642	4661	101
532704	1355	1374	Экзон 8	TCATGCTGTACAC TGCCTGG	51	4648	4667	102
532705	1393	1412	Экзон 8	GTTCCAGCCTTCA GGAGGGA	50	4686	4705	103
532706	1399	1418	Экзон 8	GGTGCGGTTCCAG CCTTCAG	50	4692	4711	104
532707	1405	1424	Экзон 8	ATGGCGGGTGCGG TTCCAGC	50	4698	4717	105
532708	1411	1430	Экзон 8	GATGACATGGCGG GTGCGGT	49	4704	4723	106
532709	1417	1436	Экзон 8	GAGGATGATGAC ATGGCGGG	49	4710	4729	107
532710	1443	1462	Стык экзонов 8-9	CCCATGTTGTGCA ATCCATC	48	n/a	n/a	108
532711	1449	1468	Экзон 9	TCCCCGCCCATGT TGTGCAA	48	5023	5042	109
532712	1455	1474	Экзон 9	ATTGGGTCCCCGC CCATGTT	48	5029	5048	110
532713	1461	1480	Экзон 9	ACAGTAATTGGGT CCCCGCC	48	5035	5054	111
532714	1467	1486	Экзон 9	TCAATGACAGTAA TTGGGTC	47	5041	5060	112
532715	1473	1492	Экзон 9	ATCTCATCAATGA CAGTAAT	47	5047	5066	113
532716	1479	1498	Экзон 9	TCCCGGATCTCAT CAATGAC	46	5053	5072	114
532717	1533	1552	Стык экзонов 9-10	ACATCCAGATAAT CCTCCCT	46	n/a	n/a	115
532718	1539	1558	Стык экзонов 9-10	ACATAGACATCCA GATAATC	46	n/a	n/a	116
532719	1545	1564	Стык экзонов 9-10	CCAAACACATAGA CATCCAG	46	n/a	n/a	117
532720	1582	1601	Экзон 10	AGCATTGATGTTT ACTTGGT	46	5231	5250	118
532721	1588	1607	Экзон 10	AGCCAAAGCATTG ATGTTCA	45	5237	5256	119
532722	1594	1613	Экзон 10	CTTGGAAGCCAAA GCATTGA	45	5243	5262	120
532723	1600	1619	Экзон 10	GTCTTTCTTGGA GCCAAAG	45	5249	5268	121
532724	1606	1625	Экзон 10	CTCATTGTCTTTCT TGGAAG	44	5255	5274	122
532725	1612	1631	Экзон 10	ATGTTGCTCATTG TCITTCT	44	5261	5280	123
532726	1618	1637	Экзон 10	GAACACATGTTGC TCATTGT	44	5267	5286	124
532727	1624	1643	Экзон 10	GACTTTGAACACA TGTTGCT	43	5273	5292	125
532728	1630	1649	Экзон 10	ATCCTTGACTTTG AACACAT	43	5279	5298	126
532729	1636	1655	Экзон 10	TTCCATATCCTTG ACTTTGA	43	5285	5304	127
532730	1642	1661	Экзон 10	CAGGTTTTCATA TCCTTGA	42	5291	5310	128
532731	1686	1705	Экзон 11	CTCAGAGACTGGC TTTCATC	42	5827	5846	129

532732	1692	1711	Экзон 11	CAGAGACTCAGA GACTGGCT	42	5833	5852	130
516252	1698	1717	Экзон 11	ATGCCACAGAGAC TCAGAGA	42	5839	5858	131
532733	1704	1723	Экзон 11	CAAACCATGCCAC AGAGACT	41	5845	5864	132
532734	1710	1729	Экзон 11	TGTTCCCAAACCA TGCCACA	41	5851	5870	133
532735	1734	1753	Экзон 11	TTGTGGTAATCGG TACCCTT	41	5875	5894	134
532736	1740	1759	Экзон 11	GGTTGCTTGTGGT AATCGGT	40	5881	5900	135
532737	1746	1765	Экзон 11	TGCCATGGTTGCT TGTGGTA	40	5887	5906	136
532738	1752	1771	Экзон 11	TTGGCCTGCCATG GTTGCTT	40	5893	5912	137
532739	1758	1777	Экзон 11	GAGATCTTGGCCT GCCATGG	38	5899	5918	138
532740	1803	1822	Экзон 12	ACAGCCCCATAC AGCTCTC	38	6082	6101	139
532741	1809	1828	Экзон 12	GACACCACAGCCC CCATACA	38	6088	6107	140
532742	1815	1834	Экзон 12	TACTCAGACACCA CAGCCCC	38	6094	6113	141
532743	1821	1840	Экзон 12	ACAAAGTACTCAG ACACCAC	37	6100	6119	142
532744	1827	1846	Экзон 12	GTCAGCACAAAGT ACTCAGA	37	6106	6125	143
532745	1872	1891	Экзон 12	TTGATTGAGTGTT CCTTGTC	36	6151	6170	144
532746	1878	1897	Экзон 12	CTGACCTTGATTG AGTGTTT	35	6157	6176	145
532747	1909	1928	Экзон 13	TATCTCCAGGTCC CGCTTCT	35	6403	6422	146
532748	1967	1986	Экзон 13	GAATTCCTGCTTC TTTTTTC	32	6461	6480	147
532749	1973	1992	Экзон 13	ATTCAGGAATTCC TGCTTCT	32	6467	6486	148
532750	1979	1998	Экзон 13	CATAAAATTCAGG AATTCCT	32	6473	6492	149
532751	1985	2004	Экзон 13	CATAGTCATAAAA TTCAGGA	31	6479	6498	150
532752	2006	2025	Экзон 13	TGAGCTTGATCAG GGCAACG	30	6500	6519	151
532753	2012	2031	Экзон 13	TATTCTTGAGCTT GATCAGG	30	6506	6525	152
532754	2048	2067	Стык экзонов 13-14	GACAAATGGGCCT GATAGTC	30	n/a	n/a	153
532755	2070	2089	Экзон 14	GTTGTTCCTCGG TGCAGGG	29	6659	6678	154
532756	2076	2095	Экзон 14	GCTCGAGTTGTTC CCTCGGT	28	6665	6684	155
532757	2082	2101	Экзон 14	CTCAAAGCTCGAG TTGTTCC	28	6671	6690	156
532758	2088	2107	Экзон 14	GGAAGCCTCAAA GCTCGAGT	25	6677	6696	157
532759	2094	2113	Экзон 14	GTTGGAGGAAGCC TCAAAGC	23	6683	6702	158
532760	2100	2119	Экзон 14	GTGGTAGTTGGAG GAAGCCT	23	6689	6708	159

532761	2106	2125	Экзон 14	TGGCAAGTGGTAG TTGGAGG	18	6695	6714	160
532762	2112	2131	Экзон 14	TGTTGCTGGCAAG TGGTAGT	14	6701	6720	161

Таблица 3

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп -сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
532812	n/a	n/a	Экзон 1	TCCAGCTCACTCC CCTGTTG	19	1593	1612	162
532813	n/a	n/a	Экзон 1	TAAGGATCCAGC TCACTCCC	40	1599	1618	163
532814	n/a	n/a	Экзон 1	CAGAAATAAGGA TCCAGCTC	39	1605	1624	164
532815	n/a	n/a	Экзон 1	AGGGACCAGAAA TAAGGATC	0	1611	1630	165
532816	n/a	n/a	Экзон 1	CCACTTAGGGAC CAGAAATA	27	1617	1636	166
532817	n/a	n/a	Экзон 1	TCCAGGACTCTCC CCTTCAG	39	1682	1701	167
532818	n/a	n/a	Экзон 1	AAGTCCCACCTT TGCTGCC	15	1707	1726	168
532819	n/a	n/a	Экзон 1	CTGCAGAAGTCC CACCCCTT	26	1713	1732	169
532820	n/a	n/a	Экзон 1	CAGAAACTGCAG AAGTCCCA	8	1719	1738	170
532821	n/a	n/a	Экзон 2 - интрон 2	AACCTCTGCACTC TGCTTC	39	2368	2387	171
532822	n/a	n/a	Экзон 2 - интрон 2	CCCTCAAACCTCT GCACTCT	3	2374	2393	172
532823	n/a	n/a	Экзон 2 - интрон 2	TCATTGCCCTCAA ACCTCTG	19	2380	2399	173
532824	n/a	n/a	Интрон 2	CCACACTCATTGC CCTCAAA	37	2386	2405	174
532825	n/a	n/a	Интрон 2	CACTGCCCACACT CATTGCC	23	2392	2411	175
532826	n/a	n/a	Интрон 2	TTAGGCCACTGCC CACACTC	15	2398	2417	176
532827	n/a	n/a	Интрон 2	CTAGTCCTGACCT TGCTGCC	28	2436	2455	177
532828	n/a	n/a	Интрон 2	CTCATCCTAGTCC TGACCTT	25	2442	2461	178
532829	n/a	n/a	Интрон 2	CCTAGTCTCATCC TAGTCCT	23	2448	2467	179
532830	n/a	n/a	Интрон 2	ACCCTGCCTAGTC TCATCCT	30	2454	2473	180
532831	n/a	n/a	Интрон 2	CTTGTCAACCTGC CTAGTCT	34	2460	2479	181
532832	n/a	n/a	Интрон 2	GCCCACCTTGTC CCCTGCC	36	2466	2485	182
532833	n/a	n/a	Интрон	CCTAAAACTGCTC	9	2492	2511	183

			2	CTACTCC				
532834	n/a	n/a	Интрон 4	GAGTCAGAAATG AGGTCAAA	19	3494	3513	184
532835	n/a	n/a	Интрон 11	CCCTACTCCCATT TCACCTT	16	5971	5990	185
532836	n/a	n/a	Интрон 8 - экзон 9	TGTTGTGCAATCC TGCAGAA	25	5013	5032	186
532837	n/a	n/a	Интрон 1	AAAGGCTGATGA AGCCTGGC	18	2123	2142	187
532838	n/a	n/a	Интрон 7	CCTTTGACCACAA AGTGGCC	21	4461	4480	188
532839	n/a	n/a	Интрон 12	AGGTACCACCTCT TTGTGGG	29	6362	6381	189
532840	n/a	n/a	Интрон 1 - экзон 2	TGGTGGTCACACC TGAAGAG	34	2143	2162	190
532763	2133	2152	Стык экзонов 14-15	GCAGGGAGCAGC TCTTCCTT	40	n/a	n/a	191
532764	2139	2158	Экзон 15	TCCTGTGCAGGG AGCAGCTC	28	6927	6946	192
532765	2145	2164	Экзон 15	TTGATATCCTGTG CAGGGAG	41	6933	6952	193
532766	2151	2170	Экзон 15	AGAGCTTTGATAT CCTGTGC	36	6939	6958	194
532767	2157	2176	Экзон 15	ACAAACAGAGCT TTGATATC	33	6945	6964	195
532768	2163	2182	Экзон 15	TCAGACACAAAC AGAGCTTT	41	6951	6970	196
532769	2169	2188	Экзон 15	TCCTCCTCAGACA CAAACAG	49	6957	6976	197
532770	2193	2212	Экзон 15	ACCTCCTTCCGAG TCAGCTT	61	6981	7000	198
532771	2199	2218	Экзон 15	ATGTAGACCTCCT TCCGAGT	39	6987	7006	199
532772	2205	2224	Экзон 15	TTCTTGATGTAGA CCTCCTT	30	6993	7012	200
532773	2211	2230	Экзон 15	TCCCCATTCTTGA TGTAGAC	31	6999	7018	201
532774	2217	2236	Стык экзонов 15-16	TTCTTATCCCCAT TCTTGAT	36	n/a	n/a	202
532775	2223	2242	Стык экзонов 15-16	CTGCCTTTCTTAT CCCCATT	56	n/a	n/a	203
532776	2229	2248	Стык экзонов 15-16	TCACAGCTGCCTT TCTTATC	33	n/a	n/a	204
532777	2235	2254	Экзон 16	TCTCTCTCACAGC TGCTTTT	38	7119	7138	205
532778	2241	2260	Экзон 16	TGAGCATCTCTCT CACAGCT	51	7125	7144	206
532779	2247	2266	Экзон 16	GCATATTGAGCAT CTCTCTC	39	7131	7150	207
532780	2267	2286	Экзон 16	TGACTTTGTCATA GCCTGGG	56	7151	7170	208
532781	2273	2292	Экзон 16	TGTCCTTGACTTT GTCATAG	36	7157	7176	209
532782	2309	2328	Экзон 16	CAGTACAAAGGA ACCGAGGG	30	7193	7212	210

532783	2315	2334	Экзон 16	CTCCTCCAGTACA AAGGAAC	21	7199	7218	211
532784	2321	2340	Экзон 16	GACTCACTCCTCC AGTACAA	31	7205	7224	212
532785	2327	2346	Экзон 16	CATAGGGACTCA CTCCTCCA	30	7211	7230	213
532786	2333	2352	Экзон 16	GGTCAGCATAGG GACTCACT	31	7217	7236	214
532787	2352	2371	Стык экзонов 16-17	TCACCTCTGCAAG TATTGGG	42	7236	7255	215
532788	2358	2377	Стык экзонов 16-17	CCAGAATCACCTC TGCAAGT	32	n/a	n/a	216
532789	2364	2383	Стык экзонов 16-17	GGGCCGCCAGAA TCACCTCT	35	n/a	n/a	217
532790	2382	2401	Экзон 17	CTCTTGTAACATA TCAAGGG	33	7347	7366	218
532791	2388	2407	Экзон 17	CGACTTCTCTTGT GAACTAT	52	7353	7372	219
532792	2394	2413	Экзон 17	ATGAAACGACTT CTCTGTG	16	7359	7378	220
532793	2400	2419	Стык экзонов 17-18	ACTTGAATGAAA CGACTTCT	45	7365	7384	221
532794	2406	2425	Стык экзонов 17-18	ACACCAACTTGA ATGAAACG	18	n/a	n/a	222
532795	2427	2446	Экзон 18	TCCACTACTCCCC AGCTGAT	30	7662	7681	223
532796	2433	2452	Экзон 18	CAGACATCCACT ACTCCCCA	38	7668	7687	224
532797	2439	2458	Экзон 18	TTTTTGACACAT CCACTAC	35	7674	7693	225
532798	2445	2464	Экзон 18	TTCTGGTTTTTGC AGACATC	45	7680	7699	226
532799	2451	2470	Экзон 18	TGCCGCTTCTGGT TTTTGCA	47	7686	7705	227
532800	2457	2476	Экзон 18	TGCTTTTGCCGCT TCTGGTT	61	7692	7711	228
532801	2463	2482	Экзон 18	GGTACCTGCTTTT GCCGCTT	47	7698	7717	229
532802	2469	2488	Экзон 18	TGAGCAGGTACC TGCTTTTG	31	7704	7723	230
532803	2517	2536	Экзон 18	TTCAGCCAGGGC AGCACTTG	41	7752	7771	231
532804	2523	2542	Экзон 18	TTCTCCTTCAGCC AGGGCAG	44	7758	7777	232
532805	2529	2548	Экзон 18	TGGAGTTTCTCCT TCAGCCA	46	7764	7783	233
532806	2535	2554	Экзон 18	TCATCTTGGAGTT TCTCCTT	49	7770	7789	234
532807	2541	2560	Экзон 18	AAATCCTCATCTT GGAGTTT	30	7776	7795	235
532808	2547	2566	Экзон 18	AAACCCAAATCC TCATCTTG	20	7782	7801	236
532809	2571	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAA ACCCCTTA	65	7806	7825	237
532810	2577	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCCAGC AGGAAAC	74	7812	7831	238

532811	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAATCCC	96	7834	7853	239

Таблица 4

Ингибирование мРНК CFV МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	% ингиби- рования	SEQ ID NO:
532841	n/a	n/a	Инtron 6 - экзон 7	AACCTGCCACCTG TGGGTGA	4142	4161	11	240
532842	n/a	n/a	Экзон 15 - инtron 15	TCACCTTATCCCC ATTCTTG	7007	7026	16	241
532843	n/a	n/a	Инtron 11	TCAACTTTCACAA ACCACCA	6015	6034	19	242
532844	n/a	n/a	Инtron 16 - экзон 17	CCGCCAGAATCAC CTGCAAG	7326	7345	33	243
532845	n/a	n/a	Инtron 10	AGGAGGAATGAA GAAGGCTT	5431	5450	29	244
532846	n/a	n/a	Инtron 13	GCCTTTCCTCAGG GATCTGG	6561	6580	26	245
532847	n/a	n/a	Инtron 4	AAATGTCTGGGAG TGTCAGG	3477	3496	18	246
532848	n/a	n/a	Инtron 15	GCCTAGAGTGCCT CCTTAGG	7038	7057	20	247
532849	n/a	n/a	Инtron 17	GGCATCTCCCCAG ATAGGAA	7396	7415	16	248
532850	n/a	n/a	Инtron 6	AGGGAGCTAGTCC TGGAAGA	3906	3925	14	249
532851	n/a	n/a	Инtron 1 - экзон 2	ACACCTGAAGAGA AAGGCTG	2135	2154	6	250
532852	n/a	n/a	Инtron 7	CCCTTGACCACA AAGTGGC	4462	4481	25	251
532853	n/a	n/a	Инtron 7	GCCCTCAAGGTAG TCTCATG	4354	4373	26	252
532854	n/a	n/a	Инtron 6	AAGGGAAGGAGG ACAGAATA	3977	3996	18	253
532855	n/a	n/a	Инtron 1	AAAGGCCAAGGA GGGATGCT	2099	2118	9	254
532856	n/a	n/a	Экзон 8 - инtron 8	AGAGGTCCCTTCT GACCATC	4736	4755	4	255
532857	n/a	n/a	Инtron 8	GCTGGGACAGGAG AGAGGTC	4749	4768	0	256
532858	n/a	n/a	Инtron 4	TCAAATGTCTGGG AGTGTC	3479	3498	13	257
532859	n/a	n/a	Инtron 10	AGAAGGAGAATGT GCTGAAA	5801	5820	20	258
532860	n/a	n/a	Инtron 17	TGCTGACCACTTG GCATCTC	7408	7427	20	259
532861	n/a	n/a	Инtron 11	CAACTTTCACAAA CCACCAT	6014	6033	18	260
532862	n/a	n/a	Инtron	AGCTCTGTGATTC	5497	5516	15	261

			10	TAAGGTT				
532863	n/a	n/a	Инtron 6 - экзон 7	CCACCTGTGGGTG AGGAGAA	4136	4155	16	262
532864	n/a	n/a	Экзон 17 - инtron 17	GAGGACTCACTTG AATGAAA	7373	7392	21	263
532865	n/a	n/a	Инtron 6	TGGAATGATCAGG GAGCTAG	3916	3935	30	264
532866	n/a	n/a	Инtron 5	GTCCCTTCTCCATT TTCCCC	3659	3678	26	265
532867	n/a	n/a	Инtron 7	TCAACTTTTAAAGT TAATCA	4497	4516	14	266
532868	n/a	n/a	Инtron 6	GGGTGAGGAGAAC AAGGCGC	4128	4147	21	267
532869	n/a	n/a	Инtron 7	CTTCCAAGCCATC TTTAAAC	4553	4572	5	268
532870	n/a	n/a	Экзон 17 - инtron 17	AGGACTCACTTGA ATGAAAC	7372	7391	18	269
532871	n/a	n/a	Инtron 10	TTCCAGGCAACTA GAGCTTC	5412	5431	15	270
532872	n/a	n/a	Экзон 1	CAGAGTCCAGCCA CTGTTTG	1557	1576	13	271
532873	n/a	n/a	Инtron 17 - экзон 18	CCAACCTGCAGAG GCAGTGG	7638	7657	23	272
532874	n/a	n/a	Инtron 16	TGCAAGGAGAGGA GAAGCTG	7312	7331	10	273
532875	n/a	n/a	Экзон 9 - инtron 9	CTAGGCAGGTAC TCACCCA	5120	5139	21	274
532876	n/a	n/a	Инtron 6 - экзон 7	CACCATAACTTGC CACCTGT	4148	4167	41	275
532877	n/a	n/a	Инtron 12	TAGGTACCACCTC TTTGTGG	6363	6382	27	276
532878	n/a	n/a	Инtron 11	CTTGACCTCACCT CCCCCAA	5954	5973	13	277
532879	n/a	n/a	Инtron 12	CCACCTCTTTGTG GGCAGCT	6357	6376	33	278
532880	n/a	n/a	Инtron 11	TTCACAAACCACC ATCTCTT	6009	6028	8	279
532881	n/a	n/a	Экзон 3 - инtron 3	TTCTCACCTCCGTT GTCACA	2958	2977	17	280
532882	n/a	n/a	Инtron 12	GAAAGTGGGAGGT GTTGCCCT	6225	6244	19	281
532883	n/a	n/a	Инtron 1	ACAGCAGGAAGG GAAGGTTA	2075	2094	34	282
532884	n/a	n/a	Инtron 17	CATGCTGACCACT TGGCATC	7410	7429	18	283
532885	n/a	n/a	Экзон 4 - инtron 4	GGTCACCTTGGCA GGAAGGC	3286	3305	0	284
532886	n/a	n/a	Инtron 8	GTATAGTGTTACA AGTGGAC	4804	4823	13	285
532887	n/a	n/a	Инtron 7	GGACTTCCCTTTG ACCACAA	4468	4487	18	286
532888	n/a	n/a	Инtron 11	TCACCTTGACCTC ACCTCCC	5958	5977	20	287

532889	n/a	n/a	Инtron 15	TAGAGTGCCTCCT TAGGATG	7035	7054	27	288
532890	n/a	n/a	Инtron 7	TGACTTCAACTTG TGGTCTG	4605	4624	16	289
532891	n/a	n/a	Инtron 10	CAGAGAAGGAGA ATGTGCTG	5804	5823	25	290
532892	n/a	n/a	Инtron 14 - экзон 15	AGGGAGCAGCTCT TCCTCTG	6919	6938	47	291
532893	n/a	n/a	Инtron 5 - экзон 6	TGTTCCCTGGGT GCCAGGA	3710	3729	24	292
532894	n/a	n/a	Инtron 10	GGCCTGGCTGTTT TCAAGCC	5612	5631	15	293
532895	n/a	n/a	Инtron 10 - экзон 11	GACTGGCTTTCAT CTGGCAG	5821	5840	25	294
532896	n/a	n/a	Инtron 10	GAAGGCTTTCAG GCAACTA	5419	5438	19	295
532897	n/a	n/a	Экзон 17 - инtron 17	TCACTTGAATGAA ACGACTT	7367	7386	11	296
532898	n/a	n/a	Инtron 1	GGCCCCAAAAGGC CAAGGAG	2106	2125	5	297
532899	n/a	n/a	Инtron 16 - экзон 17	AATCACCTGCAAG GAGAGGA	7319	7338	19	298
532900	n/a	n/a	Инtron 12	GACCTTCAGTTGC ATCCTTA	6183	6202	25	299
532901	n/a	n/a	Инtron 1	TGATGAAGCCTGG CCCCAAA	2117	2136	0	300
532902	n/a	n/a	Инtron 12	TAGAAAGTGGGAG GTGTTGC	6227	6246	0	301
532903	n/a	n/a	Инtron 12	CCCATCCCTGACT GGTCTGG	6295	6314	14	302
532904	n/a	n/a	Инtron 8	CCATGGGTATAGT GTTACAA	4810	4829	13	303
532905	n/a	n/a	Инtron 2	GTGTTCTCTTGA CTCCAGG	2586	2605	23	304
532906	n/a	n/a	Инtron 13	GGCCTGCTCCTCA CCCCAGT	6597	6616	27	305
532907	n/a	n/a	Инtron 10	GAGGCCTGGCTGT TTTCAAG	5614	5633	32	306
532908	n/a	n/a	Экзон 1	GACTCTCCCCTTC AGTACCT	1677	1696	16	307
532909	n/a	n/a	Инtron 8	CATGGGTATAGTG TTACAAG	4809	4828	10	308
532910	n/a	n/a	Инtron 10	GAAGGAGAATGTG CTGAAAA	5800	5819	0	309
532911	n/a	n/a	Инtron 7	TCACCTGGTCTTCC AAGCCA	4562	4581	0	310
532912	n/a	n/a	Инtron 17	CTCCCCAGATAGG AAAGGGA	7391	7410	0	311
532913	n/a	n/a	Экзон 17 - инtron 17	GGACTCACTTGAA TGAAACG	7371	7390	0	312
532914	n/a	n/a	Инtron 16 - экзон 17	GGCCGCCAGAATC ACCTGCA	7328	7347	30	313
532915	n/a	n/a	Экзон 17 - инtron 17	CTCACTTGAATGA AACGACT	7368	7387	22	314

532916	n/a	n/a	Инtron 13	CTTCCCAGCCTTT CCTCAG	6569	6588	28	315
532918	n/a	n/a	Инtron 12	AGAAAGTGGGAG GTGTTGCC	6226	6245	3	316
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAATTCA	7839	7858	90	317

Таблица 5

Ингибирование мРНК CFV МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	% ингиби- рования	SEQ ID NO:
532919	n/a	n/a	Экзон 1	CCAGGACTCTCCC CTTCAGT	1681	1700	4	318
532920	n/a	n/a	Инtron 6	AGGGAAGGAGGA CAGAATAG	3976	3995	25	319
532921	n/a	n/a	Инtron 4	GAAATGAGGTCA AATGTCTG	3488	3507	30	320
532922	n/a	n/a	Инtron 4	GGAGAGTCAGAA ATGAGGTC	3497	3516	25	321
532923	n/a	n/a	Инtron 12	GTAGAAAGTGGG AGGTGTTG	6228	6247	26	322
532924	n/a	n/a	Инtron 10	TAGAAAGATCTC TGAAGTGC	5521	5540	24	323
532925	n/a	n/a	Инtron 13	CTGCTCCTCACCC CAGTCCCT	6594	6613	26	324
532926	n/a	n/a	Инtron 11	CTACTGGGATTCT GTGCTTA	5927	5946	30	325
532927	n/a	n/a	Инtron 1	CCCAAAAGGCCA AGGAGGGA	2103	2122	13	326
532928	n/a	n/a	Инtron 17	TGACCACTTGGC ATCTCCCC	7405	7424	27	327
532929	n/a	n/a	Инtron 16 - экзон 17	CCTGCAAGGAGA GGAGAAGC	7314	7333	29	328
532930	n/a	n/a	Экзон 16 - инtron 16	CTCTCACCTCTGC AAGTATT	7239	7258	44	329
532931	n/a	n/a	Инtron 1	CCCCAAAAGGCC AAGGAGGG	2104	2123	21	330
532932	n/a	n/a	Инtron 7	GTCTTCCAAGCCA TCTTTTA	4555	4574	20	331
532933	n/a	n/a	Инtron 8	GTTACAAGTGGA CTTAAGGG	4797	4816	30	332
532934	n/a	n/a	Инtron 8 - экзон 9	CCCATGTTGTGCA ATCCTGC	5017	5036	30	333
532935	n/a	n/a	Инtron 15	GAGGTGGGAAGC ATGGAGAA	7091	7110	17	334
532936	n/a	n/a	Инtron 14	TGCTCCCACCACT GTCATCT	6874	6893	21	335
532937	n/a	n/a	Экзон 9 - инtron 9	AGGCAGGTTACT CACCCAGA	5118	5137	18	336
532938	n/a	n/a	Инtron 11	TACTGGGATTCTG TGCTTAC	5926	5945	15	337

532939	n/a	n/a	Инtron 13	GCCTTTCCCAGCC TTTCCTC	6571	6590	27	338
532940	n/a	n/a	Инtron 8 - экзон 9	GTGCAATCCTGC AGAAGAGA	5009	5028	21	339
532941	n/a	n/a	Инtron 8	ACAGGAGAGAGG TCCCTTCT	4743	4762	20	340
532942	n/a	n/a	Инtron 10	CCCAAAAGGAGA AAGGGAAA	5717	5736	14	341
532943	n/a	n/a	Инtron 2	AAGCCCAGGGTA AATGCTTA	2557	2576	32	342
532944	n/a	n/a	Инtron 1	GATGAAGCCTGG CCCCAAA	2116	2135	22	343
532945	n/a	n/a	Инtron 10	TGGCAGAGAAGG AGAATGTG	5807	5826	22	344
532946	n/a	n/a	Инtron 13	TCCCAGCCTTTC CTCAGGG	6567	6586	35	345
532947	n/a	n/a	Инtron 10	GGCAGAGAAGGA GAATGTGC	5806	5825	30	346
532948	n/a	n/a	Инtron 10	ACAGTGCCAGGA AACAAGAA	5471	5490	25	347
532949	n/a	n/a	Экзон 9 - инtron 9	TAGGCAGGTTAC TCACCCAG	5119	5138	22	348
532950	n/a	n/a	Инtron 2	TTCTCTTGACTTC CAGGGCT	2583	2602	22	349
532951	n/a	n/a	Инtron 13	CCTGCTCCTCACC CCAGTCC	6595	6614	16	350
532953	n/a	n/a	Инtron 7	TCCCACTAACCTC CATTGCC	4422	4441	14	351
532954	n/a	n/a	Инtron 7	TTCCCTTTGACCA CAAAGTG	4464	4483	16	352
532955	n/a	n/a	Инtron 9	CTGGGTCCTAGG CAGGTTAC	5127	5146	30	353
532956	n/a	n/a	Инtron 10	TCCAGGCAACTA GAGCTTCA	5411	5430	20	354
532957	n/a	n/a	Инtron 8 - экзон 9	GCCCATGTTGTGC AATCCTG	5018	5037	45	355
532958	n/a	n/a	Инtron 7	GGTTCCCCTAAC CTCCATT	4425	4444	18	356
532959	n/a	n/a	Инtron 3	AGGTAGAGAGCA AGAGTTAC	3052	3071	26	357
532960	n/a	n/a	Инtron 7	CCACTAACCTCCA TTGCCCCA	4420	4439	10	358
532961	n/a	n/a	Инtron 11	TCACAAACCACC ATCTCTTA	6008	6027	40	359
532962	n/a	n/a	Экзон 9 - инtron 9	TACTCACCCAGAT AATCCTC	5110	5129	27	360
532963	n/a	n/a	Инtron 13	TGCTCCTCACCCC AGTCCTC	6593	6612	24	361
532964	n/a	n/a	Инtron 15 - экзон 16	TCTCACAGCTGCC TTTCTGT	7115	7134	25	362
532965	n/a	n/a	Экзон 17 - инtron 17	GAAAGGGAGGAC TCACTTGA	7379	7398	11	363
532966	n/a	n/a	Инtron 7	CCATCTTTTAACC CCAGAGA	4545	4564	18	364
532967	n/a	n/a	Инtron 13	TCCTCACCCAGT CCTCCAG	6590	6609	27	365

532968	n/a	n/a	Интрон 10	CTGGCAGAGAAG GAGAATGT	5808	5827	15	366
532969	n/a	n/a	Интрон 17	TCTCCCCAGATAG GAAAGGG	7392	7411	23	367
532970	n/a	n/a	Интрон 14	ACTTCAGCTGCTC CCACCAC	6882	6901	18	368
532971	n/a	n/a	Интрон 1	GACAGCAGGAAG GGAAGGTT	2076	2095	13	369
532972	n/a	n/a	Интрон 13 - экзон 14	GGAGACAAATGG GCCTATAA	6640	6659	33	370
532973	n/a	n/a	Интрон 14	CTGCTCCCACCAC TGTCATC	6875	6894	11	371
532974	n/a	n/a	Интрон 10	AGGAATGAAGAA GGCTTTCC	5428	5447	21	372
532975	n/a	n/a	Интрон 14	GGGATCTCATCCT TATCCTC	6741	6760	31	373
532976	n/a	n/a	Интрон 9	GTGCTGGGTCTTA GGCAGGT	5130	5149	16	374
532977	n/a	n/a	Интрон 1	CAAAAGGCCAAG GAGGGATG	2101	2120	14	375
532978	n/a	n/a	Интрон 17	CCATGCTGACCA CTTGGCAT	7411	7430	20	376
532979	n/a	n/a	Интрон 8	GGAGGCTGGGAC AGGAGAGA	4753	4772	25	377
532980	n/a	n/a	Интрон 14 - экзон 15	GGAGCAGCTCTT CCTCTGGA	6917	6936	36	378
532981	n/a	n/a	Экзон 3 - интрон 3	TCTCACCTCCGTT GTCACAG	2957	2976	20	379
532982	n/a	n/a	Интрон 13	CAGTCCTCCAGCC TTCCCA	6581	6600	21	380
532983	n/a	n/a	Интрон 13	AGTCCTCCAGCCT TTCCAG	6580	6599	22	381
532984	n/a	n/a	Интрон 4 - экзон 5	TGAAGGAGTCTG GGAGAGTC	3509	3528	12	382
532985	n/a	n/a	Интрон 16 - экзон 17	CAGAATCACCTG CAAGGAGA	7322	7341	20	383
532986	n/a	n/a	Экзон 17 - интрон 17	TAGGAAAGGGAG GACTCACT	7382	7401	3	384
532987	n/a	n/a	Экзон 4 - интрон 4	ACCTTGGCAGGA AGGCTCCG	3282	3301	12	385
532988	n/a	n/a	Интрон 13 - экзон 14	GAGACAAATGGG CCTATAAA	6639	6658	15	386
532989	n/a	n/a	Интрон 1	CTGAAGAGAAAG GCTGATGA	2131	2150	17	387
532990	n/a	n/a	Интрон 6	AATGATCAGGGA GCTAGTCC	3913	3932	30	388
532991	n/a	n/a	Интрон 17	CTTAGCTGACCTA AAGGAAT	7557	7576	22	389
532992	n/a	n/a	Интрон 8	TGGGTATAGTGT ACAAGTG	4807	4826	17	390
532993	n/a	n/a	Интрон 1	TGAAGAGAAAGG CTGATGAA	2130	2149	19	391
532994	n/a	n/a	Интрон 8	GTGTTACAAGTG GACTTAAG	4799	4818	25	392

532995	n/a	n/a	Интрон 6	ACCTGTGGGTGA GGAGAACA	4134	4153	24	393
532996	n/a	n/a	Экзон 9 - интрон 9	TCACCCAGATAA TCCTCCCT	5107	5126	36	394
532952	2608	2627	Экзон 18	TGTTGTGCGAGCT GTTTTAA	7843	7862	90	395

Пример 2: антисмысловое ингибирование фактора В комплемента (CFB) человека в клетках НерG2 МОЕ-гэпмерами

Получали дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту фактора В комплемента (CFB) человека, и тестировали их на предмет действия на мРНК CFB *in vitro*. Культивированные клетки НерG2 с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали 4500 нМ антисмыслового олигонуклеотида с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3460_MGB (прямая последовательность CGAAGCAGCTCAATGAAATCAA, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 813; обратная последовательность TGCCTGGAGGGCCTTCTT, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 814; последовательность зонда AGACCACAAGTTGAAGTC, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 815) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Вновь полученные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже получали в виде МОЕ-гэпмеров 5-10-5. Длина указанных МОЕ-гэпмеров 5-10-5 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-крыле и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-крыле содержал 2'-МОЕ-модификацию. Межнуклеозидные связи на протяжении каждого гэпмера представляли собой фосфоротиоатные (P=S) связи. Все остатки цитозина на протяжении каждого гэпмера представляли собой 5-метилцитозины. «Сайт инициации» означает самый крайний нуклеозид с 5'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» означает самый крайний нуклеозид с 3'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, перечисленный в таблицах ниже, нацелен либо на мРНК CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID

NO: 1 (номер доступа в GENBANK NM_001710.5), либо на геномную последовательность CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 2 (номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченная в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000), либо на обе. «n/a» означает, что антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на данную конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Таблица 6

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 и 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
532686	1135	1154	Экзон 6	ACACTTTTGGCT CCTGTGA	48	3819	3838	84
532687	1141	1160	Экзон 6	GACTAGACACTTT TTGGCTC	63	3825	3844	85
532688	1147	1166	Экзон 6	TAAGTTGACTAG ACACTTTT	47	3831	3850	86
532689	1153	1172	Экзон 6	CTCAATTAAGTTG ACTAGAC	57	3837	3856	87
532690	1159	1178	Стык экзонов 6-7	CACCTTCTCAATT AAGTTGA	49	3843	3862	88
532691	1165	1184	Стык экзонов 6-7	ACTTGCCACCTTC TCAATTA	33	n/a	n/a	89
532692	1171	1190	Стык экзонов 6-7	ACCATAACTTGCC ACCTTCT	67	n/a	n/a	90
532693	1177	1196	Экзон 7	CTTCACACCATAA CTTGCCA	56	4153	4172	91
532694	1183	1202	Экзон 7	TCTTGGCTTCACA CCATAAC	50	4159	4178	92
532695	1208	1227	Экзон 7	ATGTGGCATATGT CACTAGA	53	4184	4203	93
532696	1235	1254	Экзон 7	CAGACACTTTGAC CCAAATT	52	4211	4230	94
532697	1298	1317	Стык экзонов 7-8	GGTCTTCATAATT GATTTCA	59	n/a	n/a	95
532698	1304	1323	Стык экзонов 7-8	ACTTGTGGTCTTC ATAATTG	52	n/a	n/a	96
532699	1310	1329	Стык экзонов 7-8	ACTTCAACTGTG GTCTTCA	85	n/a	n/a	97
532700	1316	1335	Экзон 8	TCCCTGACTTCAA CTTGTGG	96	4609	4628	98
532701	1322	1341	Экзон 8	TGTTAGTCCCTGA CTTCAAC	56	4615	4634	99
532702	1328	1347	Экзон 8	TCTTGGTGTAGT CCCTGAC	86	4621	4640	100
532703	1349	1368	Экзон 8	TGTACACTGCCTG GAGGGCC	35	4642	4661	101

532704	1355	1374	Экзон 8	TCATGCTGTACAC TGCCTGG	12	4648	4667	102
532705	1393	1412	Экзон 8	GTTCCAGCCTTCA GGAGGGA	27	4686	4705	103
532706	1399	1418	Экзон 8	GGTGC GGTTCCA GCCTTCAG	67	4692	4711	104
532707	1405	1424	Экзон 8	ATGGCGGGTGCG GTTCCAGC	26	4698	4717	105
532708	1411	1430	Экзон 8	GATGACATGGCG GGTGC GGT	28	4704	4723	106
532709	1417	1436	Экзон 8	GAGGATGATGAC ATGGCGGG	6	4710	4729	107
532710	1443	1462	Стык экзонов 8-9	CCCATGTTGTGCA ATCCATC	35	n/a	n/a	108
532711	1449	1468	Экзон 9	TCCCCGCCCATGT TGTGCAA	28	5023	5042	109
532712	1455	1474	Экзон 9	ATTGGGTCCCCGC CCATGTT	19	5029	5048	110
532713	1461	1480	Экзон 9	ACAGTAATTGGG TCCCCGCC	29	5035	5054	111
532714	1467	1486	Экзон 9	TCAATGACAGTA ATTGGGTC	49	5041	5060	112
532715	1473	1492	Экзон 9	ATCTCATCAATGA CAGTAAT	45	5047	5066	113
532716	1479	1498	Экзон 9	TCCCGGATCTCAT CAATGAC	54	5053	5072	114
532717	1533	1552	Стык экзонов 9-10	ACATCCAGATAA TCCTCCCT	22	n/a	n/a	115
532718	1539	1558	Стык экзонов 9-10	ACATAGACATCC AGATAATC	8	n/a	n/a	116
532719	1545	1564	Стык экзонов 9-10	CCAAACACATAG ACATCCAG	30	n/a	n/a	117
532720	1582	1601	Экзон 10	AGCATTGATGTTT ACTTGGT	62	5231	5250	118
532721	1588	1607	Экзон 10	AGCCAAAGCATT GATGTTCA	46	5237	5256	119
532722	1594	1613	Экзон 10	CTTGGAAGCCAA AGCATTGA	35	5243	5262	120
532723	1600	1619	Экзон 10	GTCTTTCTTGGA GCCAAAG	43	5249	5268	121
532724	1606	1625	Экзон 10	CTCATTTGCTTTC TTGGAAG	40	5255	5274	122
532725	1612	1631	Экзон 10	ATGTTGCTCATTG TCTTTCT	49	5261	5280	123
532726	1618	1637	Экзон 10	GAACACATGTTG CTCATTTGT	68	5267	5286	124
532727	1624	1643	Экзон 10	GACTTTGAACAC ATGTTGCT	54	5273	5292	125
532728	1630	1649	Экзон 10	ATCCTTGACTTTG AACACAT	61	5279	5298	126
532729	1636	1655	Экзон 10	TTCCATATCCTTG ACTTTGA	55	5285	5304	127
532730	1642	1661	Экзон 10	CAGGTTTTCATA TCCTTGA	51	5291	5310	440
532731	1686	1705	Стык экзонов 10-11	CTCAGAGACTGG CTTTCATC	41	5827	5846	129

532732	1692	1711	Экзон 11	CAGAGACTCAGA GACTGGCT	59	5833	5852	130
516252	1698	1717	Экзон 11	ATGCCACAGAGA CTCAGAGA	57	5839	5858	131
532733	1704	1723	Экзон 11	CAAACCATGCCA CAGAGACT	34	5845	5864	132
532734	1710	1729	Экзон 11	TGTTCCCAAACCA TGCCACA	51	5851	5870	133
532735	1734	1753	Экзон 11	TTGTGGTAATCGG TACCCTT	50	5875	5894	134
532736	1740	1759	Экзон 11	GGTTGCTTGTGGT AATCGGT	64	5881	5900	135
532737	1746	1765	Экзон 11	TGCCATGGTTGCT TGTGGTA	40	5887	5906	136
532738	1752	1771	Экзон 11	TTGGCCTGCCATG GTTGCTT	49	5893	5912	137
532739	1758	1777	Экзон 11	GAGATCTTGGCCT GCCATGG	47	5899	5918	138
532740	1803	1822	Экзон 12	ACAGCCCCCATA CAGCTCTC	48	6082	6101	139
532741	1809	1828	Экзон 12	GACACCACAGCC CCCATACA	40	6088	6107	140
532742	1815	1834	Экзон 12	TACTCAGACACC ACAGCCCC	33	6094	6113	141
532743	1821	1840	Экзон 12	ACAAAGTACTCA GACACCAC	39	6100	6119	142
532744	1827	1846	Экзон 12	GTCAGCACAAAG TACTCAGA	45	6106	6125	143
532745	1872	1891	Экзон 12	TTGATTGAGTGTT CCTTGTC	42	6151	6170	144
532746	1878	1897	Экзон 12	CTGACCTTGATTG AGTG TTC	53	6157	6176	145
532747	1909	1928	Экзон 13	TATCTCCAGGTCC CGCTTCT	31	6403	6422	146
532748	1967	1986	Экзон 13	GAATTCCTGCTTC TTTTTTC	30	6461	6480	147
532749	1973	1992	Экзон 13	ATTCAGGAATTCC TGCTTCT	40	6467	6486	148
532750	1979	1998	Экзон 13	CATAAAATTCAG GAATTCCT	45	6473	6492	149
532751	1985	2004	Экзон 13	CATAGTCATAAA ATTCAGGA	43	6479	6498	150
532752	2006	2025	Экзон 13	TGAGCTTGATCAG GGCAACG	61	6500	6519	151
532753	2012	2031	Экзон 13	TATTCTTGAGCTT GATCAGG	47	6506	6525	152
532754	2048	2067	Стык экзонов 13-14	GACAAATGGGCC TGATAGTC	35	n/a	n/a	153
532755	2070	2089	Экзон 14	GTTGTTCCCTCGG TGCAGGG	43	6659	6678	154
532756	2076	2095	Экзон 14	GCTCGAGTTGTTC CCTCGGT	51	6665	6684	155
532757	2082	2101	Экзон 14	CTCAAAGCTCGA GTTGTTCC	36	6671	6690	156
532758	2088	2107	Экзон 14	GGAAGCCTCAAA GCTCGAGT	54	6677	6696	157
532759	2094	2113	Экзон 14	GTTGGAGGAAGC CTCAAAGC	52	6683	6702	158
532760	2100	2119	Экзон 14	GTGGTAGTTGGA GGAAGCCT	22	6689	6708	159

532761	2106	2125	Экзон 14	TGGCAAGTGGTA GTTGGAGG	34	6695	6714	160
532762	2112	2131	Экзон 14	TGTTGCTGGCAAG TGGTAGT	52	6701	6720	161

Пример 3: антисмысловое ингибирование фактора В комплемента (CFB) человека в клетках HepG2 МОЕ-гэпмерами

Получали дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту фактора В комплемента (CFB) человека, и тестировали их на предмет действия на мРНК CFB *in vitro*. Указанные антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов со схожими условиями культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Культивированные клетки HepG2 с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали 5000 нМ антисмыслового олигонуклеотида с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Вновь полученные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже получали в виде МОЕ-гэпмеров 5-10-5. Длина указанных гэпмеров составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-крыле и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-крыле содержал 2'-МОЕ-модификацию. Межнуклеозидные связи на протяжении каждого гэпмера представляли собой фосфоротиоатные (P=S) связи. Все остатки цитозина на протяжении каждого гэпмера представляли собой 5-метилцитозины. «Сайт инициации» означает самый крайний нуклеозид с 5'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» означает самый крайний нуклеозид с 3'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, перечисленный в таблицах ниже, нацелен либо на мРНК CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 1 (номер доступа в GENBANK NM_001710.5), либо на геномную последовательность CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 2 (номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченная в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000), либо на обе. «n/a» означает, что антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на данную конкретную

последовательность гена со 100% комплементарностью. В случае, когда выравнивание последовательностей для целевого гена в конкретной таблице не показано, очевидно, что ни один из олигонуклеотидов, представленных в данной таблице, не выравнивается со 100% комплементарностью с данным целевым геном.

5

Таблица 7

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1

№ ISIS	Сайт инициации SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	SEQ ID NO:
588570	150	169	Экзон 1	TGGTCACATTCCTT CCCCT	54	396
588571	152	171	Экзон 1	CCTGGTCACATTCCT TTCCC	63	397
532614	154	173	Экзон 1	GACCTGGTCACATTC CCTTC	64	12
588572	156	175	Экзон 1	TAGACCTGGTCACAT TCCCT	62	398
588573	158	177	Экзон 1	CCTAGACCTGGTCAC ATTCC	53	399
588566	2189	2208	Экзон 15	CCTCCGAGTCAGCT TTTTC	60	400
588567	2191	2210	Экзон 15	CTCCTCCGAGTCAG CTTTT	61	401
532770	2193	2212	Экзон 15	ACCTCCTTCCGAGTC AGCTT	77	198
588568	2195	2214	Экзон 15	AGACCTCCTTCCGAG TCAGC	72	402
588569	2197	2216	Экзон 15	GTAGACCTCCTTCCG AGTCA	46	403
588574	2453	2472	Экзон 18	TTTGCCGCTTCTGGT TTTTG	46	404
588575	2455	2474	Экзон 18	CTTTTGCCGCTTCTG GTTTT	41	405
532800	2457	2476	Экзон 18	TGCTTTTGCCGCTTCT GGTT	69	228
588576	2459	2478	Экзон 18	CCTGCTTTTGCCGCT TCTGG	61	406
588577	2461	2480	Экзон 18	TACCTGCTTTTGCCG CTTCT	51	407
516350	2550	2569	Экзон 18	AGAAAACCCAAATC CTCATC	71	408
588509	2551	2570	Экзон 18	TAGAAAACCCAAATC CTCAT	58	409
588510	2552	2571	Экзон 18	ATAGAAAACCCAAA TCCTCA	57	410
588511	2553	2572	Экзон 18	TATAGAAAACCCAA ATCCTC	57	411
588512	2554	2573	Экзон 18	TTATAGAAAACCCAA ATCCT	44	412
588513	2555	2574	Экзон 18	CTTATAGAAAACCCAA AATCC	37	413
588514	2556	2575	Экзон 18	CTTATAGAAAACCC AAATC	50	414
588515	2557	2576	Экзон 18	CCCTTATAGAAAACC	45	415

				CAAAT		
588516	2558	2577	Экзон 18	CCCCTTATAGAAAAC CCAAA	60	416
588517	2559	2578	Экзон 18	ACCCCTTATAGAAAA CCCAA	67	417
588518	2560	2579	Экзон 18	AACCCCTTATAGAAA ACCCA	57	418
588519	2561	2580	Экзон 18	AAACCCCTTATAGAA AACCC	61	419
588520	2562	2581	Экзон 18	GAAACCCCTTATAGA AAACC	27	420
588521	2563	2582	Экзон 18	GGAAACCCCTTATAG AAAAC	25	421
588522	2564	2583	Экзон 18	AGGAAACCCCTTATA GAAAA	36	422
588523	2565	2584	Экзон 18	CAGGAAACCCCTTAT AGAAA	36	423
588524	2566	2585	Экзон 18	GCAGGAAACCCCTTA TAGAA	46	424
588525	2567	2586	Экзон 18	AGCAGGAAACCCCTT ATAGA	38	425
588526	2568	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAACCCCT TATAG	47	426
588527	2569	2588	Экзон 18	CCAGCAGGAAACCC CTTATA	68	427
588528	2570	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGAAACCC CTTAT	63	428
532809	2571	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAAAC CCCTTA	85	237
588529	2572	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAGGAAAC CCCTT	76	429
588530	2573	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCAGGAAA CCCCT	74	430
588531	2574	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGCAGGAA ACCCC	75	431
588532	2575	2594	Экзон 18	CCCTGTCCAGCAGGA AACCC	73	432
588533	2576	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCAGCAGG AAACC	82	433
532810	2577	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCCAGCAG GAAAC	88	238
588534	2578	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTCCAGCA GGAAA	86	434
588535	2579	2598	Экзон 18	ACGCCCCTGTCCAGC AGGAA	86	435
588536	2580	2599	Экзон 18	CACGCCCCTGTCCAG CAGGA	93	436
588537	2581	2600	Экзон 18	CCACGCCCCTGTCCA GCAGG	92	437
588538	2582	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCTGTCC AGCAG	94	438
588539	2583	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCTGTC CAGCA	96	439
588540	2584	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCCTGT CCAGC	88	440
588541	2585	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCCCTG TCCAG	79	441
588542	2586	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCCCT GTCCA	83	442
588543	2587	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCCCC TGTC	86	443

588544	2588	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGCCC CTGTC	90	444
588545	2589	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACGCC CCTGT	92	445
588546	2590	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCACGC CCCTG	92	446
588547	2591	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCACG CCCCT	88	447
588548	2592	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCCAC GCCCC	93	448
588549	2593	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCCCA CGCCC	88	449
588550	2594	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATCCC ACGCC	89	450
588551	2595	2614	Экзон 18	GTTTTAATTCAATCC CACGC	94	451
588552	2596	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTCAATC CCACG	93	452
588553	2597	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATTCAAT CCCAC	96	453
588554	2598	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAATTCAA TCCCA	98	454
532811	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATTCA ATCCC	97	239
532811	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATTCA ATCCC	95	239
588555	2600	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTTAATTC AATCC	93	455
588556	2601	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTTAATT CAATC	96	456
588557	2602	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTTAAT TCAAT	98	457
588558	2603	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTTAA TTCAA	95	458
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTTTA ATTCA	97	317
588559	2605	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTTTT AATTC	95	459
588560	2606	2625	Экзон 18	TTGTTCGCAGCTGTTT TAATT	92	460
588561	2607	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAGCTGTT TAAAT	93	461
532952	2608	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCAGCTGT TTTAA	88	395
588562	2609	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTTCGCAGCTG TTTTA	90	462
588563	2610	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTTCGCAGCT GTTTT	89	463
588564	2611	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTTCGCAGC TGTTT	92	464
588565	2612	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTTCGCAG CTGTT	88	465

Таблица 8

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ	Стоп -сайт SEQ	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ	Стоп -сайт SEQ	SEQ ID NO:

	ID NO: 1	ID NO: 1				ID NO: 2	ID NO: 2	
588685	n/a	n/a	Экзон 1	GGATCCAGCTCA CTCCCTG	48	1596	1615	466
588686	n/a	n/a	Экзон 1	AAATAAGGATCC AGCTCACT	29	1602	n/a	467
588688	n/a	n/a	Экзон 1	GACCAGAAATAA GGATCCAG	58	1608	1627	468
588690	n/a	n/a	Экзон 1	CTTAGGGACCAG AAATAAGG	45	1614	1633	469
588692	n/a	n/a	Экзон 1	CACCCACTTAGG GACCAGAA	36	1620	1639	470
588694	n/a	n/a	Экзон 1	ACCACCCACTTA GGACCAG	47	1622	1641	471
588696	n/a	n/a	Экзон 1	AGGTCCAGGACT CTCCCTT	96	1685	1704	472
588698	n/a	n/a	Экзон 1	AAGGTCCAGGAC TCTCCCT	96	1686	1705	473
588700	n/a	n/a	Экзон 1	AAACTGCAGAAG TCCCACCC	2	1716	1735	474
588586	30	49	Экзон 1	GGAGGGCCCCGC TGAGCTGC	59	1751	1770	475
588587	48	67	Экзон 1	TCCCGGAACATC CAAGCGGG	45	1769	1788	476
588588	56	75	Экзон 1	CATCACTTTCCCG GAACATC	39	1777	n/a	477
588589	151	170	Экзон 1	CTGGTCACATTCC CTTCCCC	29	1872	1891	478
588590	157	176	Экзон 1	CTAGACCTGGTC ACATTCCC	47	1878	1897	479
588591	339	358	Стык экзонов 1-2	GGAGTGGTGGTC ACACCTCC	44	n/a	n/a	480
588592	384	403	Экзон 2	ACCCCTCCAGA GAGCAGGA	43	2192	2211	481
588593	390	409	Экзон 2	ATCTCTACCCCT CCAGAGA	34	2198	2217	482
588594	467	486	Экзон 2	GGTACGGGTAGA AGCCAGAA	17	2275	2294	483
588595	671	690	Экзон 3	GGAGAGTGTAAC CGTCATAG	37	2879	2898	484
588596	689	708	Экзон 3	TGCGATTGGCAG AGCCCCGG	18	2897	2916	485
588597	695	714	Экзон 3	GGCAGGTGCGAT TGGCAGAG	32	2903	2922	486
588598	707	726	Экзон 3	GGCCATTCACTTG GCAGGTG	45	2915	2934	487
588599	738	757	Экзон 3	TTGTCACAGATCG CTGTCTG	52	2946	2965	488
588600	924	943	Стык экзонов 4-5	AAGGAGTCTTGG CAGGAAGG	39	n/a	n/a	489
588601	931	950	Стык экзонов 4-5	GTACATGAAGGA GTCTTGGC	37	n/a	n/a	490
588602	959	978	Экзон 5	AAGCTTCGGCCA CCTCTTGA	21	3542	3561	491
588603	1089	1108	Экзон 6	CCATCTAGCACC AGGTAGAT	22	3773	3792	492
588604	1108	1127	Экзон 6	GGCCCCAATGCT GTCTGATC	21	3792	3811	493

588606	1150	1169	Экзон 6	AATTAAGTTGACT AGACACT	56	3834	3853	494
588608	1162	1181	Стык экзонов 6-7	TGCCACCTTCTCA ATTAAGT	50		19	495
588578	1167	1186	Стык экзонов 6-7	TAACCTTGCCACCT TCTCAAT	23	n/a	n/a	496
588579	1169	1188	Стык экзонов 6-7	CATAACTTGCCAC CTTCTCA	23	n/a	n/a	497
532692	1171	1190	Стык экзонов 6-7	ACCATAACTTGCC ACCTTCT	15	n/a	n/a	90
588580	1173	1192	Стык экзонов 6-7	ACACCATAACTT GCCACCTT	16	n/a	n/a	498
588581	1175	1194	Стык экзонов 6-7	TCACACCATAACT TGCCACC	14	4151	4170	499
588610	1319	1338	Экзон 8	TAGTCCCTGACTT CAACTTG	50	4612	4631	500
588612	1325	1344	Экзон 8	TGGTGTTAGTCCC TGAATTC	47	4618	4637	501
588614	1396	1415	Экзон 8	GCGGTTCCAGCCT TCAGGAG	47	4689	4708	502
588616	1421	1440	Экзон 8	TCATGAGGATGA TGACATGG	51	4714	4733	503
588618	1446	1465	Экзон 9	CCGCCCATGTTGT GCAATCC	18	5020	5039	504
588620	1458	1477	Экзон 9	GTAATTGGGTCCC CGCCCAT	40	5032	5051	505
588623	1482	1501	Экзон 9	AAGTCCCGGATC TCATCAAT	40	5056	5075	506
588624	1542	1561	Стык экзонов 9-10	AACACATAGACA TCCAGATA	45	n/a	n/a	507
588626	1585	1604	Экзон 10	CAAAGCATTGAT GTTCACTT	43	5234	5253	508
588628	1621	1640	Экзон 10	TTTGAACACATGT TGCTCAT	45	5270	5289	509
588631	1646	1665	Экзон 10	CTTCCAGGTTTT CATATCC	53	5295	5314	510
588632	1647	1666	Экзон 10	TCTTCCAGGTTTT CCATATC	56	5296	5315	511
588634	1689	1708	Экзон 11	AGACTCAGAGAC TGGCTTTC	35	5830	5849	512
588636	1749	1768	Экзон 11	GCCTGCCATGGTT GCTTGTG	55	5890	5909	513
588638	1763	1782	Экзон 11	TGACTGAGATCTT GGCCTGC	78	5904	5923	514
588640	1912	1931	Экзон 13	TTCTATCTCCAGG TCCCGCT	95	6406	6425	515
588642	1982	2001	Экзон 13	AGTCATAAAATT CAGGAATT	44	6476	6495	516
588645	2073	2092	Экзон 14	CGAGTTGTTCCCT CGGTGCA	40	6662	6681	517
588646	2085	2104	Экзон 14	AGCCTCAAAGCT CGAGTTGT	57	6674	6693	518
588648	2091	2110	Экзон 14	GGAGGAAGCCTC AAAGCTCG	48	6680	6699	519

588651	2097	2116	Экзон 14	GTAGTTGGAGGA AGCCTCAA	40	6686	6705	520
588652	2103	2122	Экзон 14	CAAGTGGTAGTT GGAGGAAG	43	6692	6711	521
588654	2166	2185	Экзон 15	TCCTCAGACACA AACAGAGC	13	6954	6973	522
588656	2172	2191	Экзон 15	TTCTCCTCCTCAG ACACAAA	55	6960	6979	523
588658	2196	2215	Экзон 15	TAGACCTCCTTCC GAGTCAG	44	6984	7003	524
588660	2202	2221	Экзон 15	TTGATGTAGACCT CCTTCCG	50	6990	7009	525
588582	2219	2238	Стык экзонов 15-16	CTTTCTTATCCCC ATTCTTG	19	n/a	n/a	526
588583	2221	2240	Стык экзонов 15-16	GCCTTCTTATCC CCATTCT	14	n/a	n/a	527
532775	2223	2242	Стык экзонов 15-16	CTGCCTTCTTAT CCCCATT	3	n/a	n/a	203
588584	2225	2244	Стык экзонов 15-16	AGCTGCCTTTCTT ATCCCCA	18	n/a	n/a	528
588662	2226	2245	Стык экзонов 15-16	CAGCTGCCTTTCT TATCCCC	27	n/a	n/a	529
588585	2227	2246	Стык экзонов 15-16	ACAGCTGCCTTTC TTATCCC	59	n/a	n/a	530
588664	2238	2257	Экзон 16	GCATCTCTCTCAC AGCTGCC	49	7122	7141	531
588666	2276	2295	Экзон 16	AGATGTCCTTGAC TTTGTC	41	7160	7179	532
588668	2330	2349	Экзон 16	CAGCATAGGGAC TCACTCCT	41	7214	7233	533
588670	2361	2380	Стык экзонов 16-17	CCGCCAGAATCA CCTCTGCA	43	n/a	n/a	534
588672	2397	2416	Экзон 17	TGAATGAAACGA CTTCTCTT	52	7362	7381	535
588674	2430	2449	Экзон 18	ACATCCACTACTC CCCAGCT	39	7665	7684	536
588676	2448	2467	Экзон 18	CGCTTCTGGTTTT TGCAGAC	69	7683	7702	537
588678	2454	2473	Экзон 18	TTTTGCCGCTTCT GGTTTTT	46	7689	7708	538
588680	2466	2485	Экзон 18	GCAGGTACCTGC TTTTGCCG	47	7701	7720	539
588682	2532	2551	Экзон 18	TCTTGAGTTTCT CCTTCAG	58	7767	7786	540
532811	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAATCCC	10	7834	7853	239
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAATTCA	11	7839	7858	317

Пример 4: антисмысловое ингибирование фактора В комплемента (CFB) человека в клетках НерG2 МОЕ-гэпмерами

Получали антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту фактора В комплемента (CFB) человека, и тестировали их на предмет действия на мРНК CFB *in vitro*. Указанные антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов со схожими условиями культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Культивированные клетки HepG2 с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали 3000 нМ антисмыслового олигонуклеотида с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Вновь полученные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже получали в виде МОЕ-гэпмеров 4-8-5, МОЕ-гэпмеров 5-9-5, МОЕ-гэпмеров 5-10-5, МОЕ-гэпмеров 3-10-4, МОЕ-гэпмеров 3-10-7, МОЕ-гэпмеров 6-7-6, МОЕ-гэпмеров 6-8-6 или МОЕ-гэпмеров 5-7-5, или в виде дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидов.

Длина МОЕ-гэпмеров 4-8-5 составляла 17 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал восемь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, содержащими четыре и пять нуклеозидов соответственно. Длина МОЕ-гэпмеров 5-9-5 составляла 19 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал девять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 5-10-5 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 5-7-5 составляла 17 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал семь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 3-10-4 составляла 17 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, содержащими три и четыре нуклеозида соответственно. Длина МОЕ-гэпмеров 3-10-7 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, содержащими три

и семь нуклеозидов соответственно. Длина МОЕ-гэпмеров 6-7-6 составляла 19 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал семь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал шесть нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 6-8-6 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал восемь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал шесть нуклеозидов. Межнуклеозидные связи на протяжении каждого гэпмера представляли собой фосфоротиоатные (P=S) связи. Все остатки цитозина на протяжении каждого гэпмера представляли собой 5-метилцитозины.

Длина дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидов составляла 16 нуклеозидов, при этом указанные нуклеозиды содержали либо МОЕ-модификацию сахара, либо сEt-модификацию сахара, либо дезокси-модификацию. В колонке «химическая структура» описаны модификации сахаров в каждом олигонуклеотиде. «k» означает сEt-модификацию сахара; «d» означает дезоксирибозу; и «e» означает МОЕ-модификацию.

«Сайт инициации» означает самый крайний нуклеозид с 5'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» означает самый крайний нуклеозид с 3'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, перечисленный в таблицах ниже, нацелен либо на мРНК CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 1 (номер доступа в GENBANK NM_001710.5), либо на геномную последовательность CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 2 (номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченная в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000), либо на обе. «n/a» означает, что антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на данную конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Таблица 9

Ингибирование мРНК CFB дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициации SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингибирования	Сайт инициации SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
532811	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAATCCC	10	7834	7853	eeeeeeeeee deeeee	239
588884	48	63	Экзон 1	GGAACATCCAAG CGGG	79	1769	1784	eekddddddd kke	541
588872	154	169	Экзон 1	TGGTCACATCCCC TTC	91	1875	1890	eekddddddd kke	542
588873	156	171	Экзон 1	CCTGGTCACATTC	91	1877	1892	eekddddddd	543

				CCT				kke	
588874	158	173	Экзон 1	GACCTGGTCACAT TCC	91	1879	1894	eekdddddddddd kke	544
588878	1171	1186	Стык экзонов 6- 7	ТААСТTGCCACCT TCT	92	n/a	n/a	eekdddddddddd kke	545
588879	1173	1188	Стык экзонов 6- 7	САТААСТTGCCAC CTT	94	n/a	n/a	eekdddddddddd kke	546
588880	1175	1190	Стык экзонов 6- 7	АССАТААСТTGCC ACC	89	4151	4166	eekdddddddddd kke	547
588869	2193	2208	Экзон 15	ССТTCCGAGTCAG CTT	17	6981	6996	eekdddddddddd kke	548
588870	2195	2210	Экзон 15	СТССТTCCGAGTC AGC	78	6983	6998	eekdddddddddd kke	549
588871	2197	2212	Экзон 15	АССТССТTCCGAG TCA	80	6985	7000	eekdddddddddd kke	550
588881	2223	2238	Стык экзонов 15-16	СТТТСТTATCCCC ATT	93	n/a	n/a	eekdddddddddd kke	551
588882	2225	2240	Стык экзонов 15-16	GCСТТТСТTATCC CCA	88	n/a	n/a	eekdddddddddd kke	552
588883	2227	2242	Стык экзонов 15-16	СТGCСТТТСТTAT CCC	90	n/a	n/a	eekdddddddddd kke	553
588875	2457	2472	Экзон 18	ТТTGCCGCTTCTG GTT	81	7692	7707	eekdddddddddd kke	554
588876	2459	2474	Экзон 18	СТТТTGCCGCTTC TGG	95	7694	7709	eekdddddddddd kke	555
588877	2461	2476	Экзон 18	TGCTТТTGCCGCT TCT	91	7696	7711	eekdddddddddd kke	556
588807	2551	2566	Экзон 18	АААСССАААТСТ CAT	82	7786	7801	eekdddddddddd kke	557
588808	2553	2568	Экзон 18	GАААСССАААТ CCTC	69	7788	7803	eekdddddddddd kke	558
588809	2555	2570	Экзон 18	TAGАААСССАА ATCC	51	7790	7805	eekdddddddddd kke	559
588810	2556	2571	Экзон 18	ATAGАААСССА AATC	23	7791	7806	eekdddddddddd kke	560
588811	2559	2574	Экзон 18	СТTATAGААААСС CAA	13	7794	7809	eekdddddddddd kke	561
588812	2560	2575	Экзон 18	ССТTATAGААААСС CCA	29	7795	7810	eekdddddddddd kke	562
588813	2561	2576	Экзон 18	СССТTATAGАААА CCC	53	7796	7811	eekdddddddddd kke	563
588814	2562	2577	Экзон 18	ССССТTATAGААА ACC	86	7797	7812	eekdddddddddd kke	564
588815	2563	2578	Экзон 18	АССССТTATAGАА AAC	76	7798	7813	eekdddddddddd kke	565
588816	2564	2579	Экзон 18	ААССССТTATAGА AAA	33	7799	7814	eekdddddddddd kke	566
588817	2565	2580	Экзон 18	АААССССТTATAG AAA	48	7800	7815	eekdddddddddd kke	567
588818	2566	2581	Экзон 18	GАААССССТTATA GAA	44	7801	7816	eekdddddddddd kke	568
588819	2567	2582	Экзон 18	GGАААССССТTAT AGA	74	7802	7817	eekdddddddddd kke	569
588820	2568	2583	Экзон 18	AGGАААССССТT ATAG	68	7803	7818	eekdddddddddd kke	570

588821	2569	2584	Экзон 18	CAGGAAACCCCTT ATA	45	7804	7819	eekddddddddd kke	571
588822	2570	2585	Экзон 18	GCAGGAAACCCC TTAT	50	7805	7820	eekddddddddd kke	572
588823	2571	2586	Экзон 18	AGCAGGAAACCC CTTA	54	7806	7821	eekddddddddd kke	573
588824	2572	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAACC CCTT	35	7807	7822	eekddddddddd kke	574
588825	2573	2588	Экзон 18	CCAGCAGGAAAC CCCT	11	7808	7823	eekddddddddd kke	575
588826	2574	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGAAA CCCC	19	7809	7824	eekddddddddd kke	576
588827	2575	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAA ACCC	42	7810	7825	eekddddddddd kke	577
588828	2576	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAGGA AACC	0	7811	7826	eekddddddddd kke	578
588829	2577	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCAGG AAAC	49	7812	7827	eekddddddddd kke	579
588830	2578	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGCAGG AAA	11	7813	7828	eekddddddddd kke	580
588831	2579	2594	Экзон 18	CCCTGTCCAGCAG GAA	20	7814	7829	eekddddddddd kke	581
588832	2580	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCAGCA GGA	19	7815	7830	eekddddddddd kke	582
588833	2581	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCCAGC AGG	12	7816	7831	eekddddddddd kke	583
588834	2582	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTCCAG CAG	10	7817	7832	eekddddddddd kke	584
588835	2583	2598	Экзон 18	ACGCCCCTGTCCA GCA	13	7818	7833	eekddddddddd kke	585
588836	2584	2599	Экзон 18	CACGCCCCTGTCC AGC	13	7819	7834	eekddddddddd kke	586
588837	2585	2600	Экзон 18	CCACGCCCCTGTC CAG	39	7820	7835	eekddddddddd kke	587
588838	2586	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCTGT CCA	54	7821	7836	eekddddddddd kke	588
588839	2587	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCTG TCC	51	7822	7837	eekddddddddd kke	589
588840	2588	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCCT GTC	65	7823	7838	eekddddddddd kke	590
588841	2589	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCCC TGT	59	7824	7839	eekddddddddd kke	591
588842	2590	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCC CTG	70	7825	7840	eekddddddddd kke	592
588843	2591	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCC CCT	0	7826	7841	eekddddddddd kke	593
588844	2592	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGC CCC	48	7827	7842	eekddddddddd kke	594
588845	2593	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACG CCC	46	7828	7843	eekddddddddd kke	595
588846	2594	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCAC GCC	67	7829	7844	eekddddddddd kke	596
588847	2595	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCA CGC	75	7830	7845	eekddddddddd kke	597
588848	2596	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCC ACG	76	7831	7846	eekddddddddd kke	598
588849	2597	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCC CAC	94	7832	7847	eekddddddddd kke	599
588850	2598	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATC CCA	91	7833	7848	eekddddddddd kke	600
588851	2599	2614	Экзон 18	GTTTTAATTCAAT	91	7834	7849	eekddddddddd	601

				CCC				kke	
588852	2600	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTCAA TCC	78	7835	7850	eekddddddddd kke	602
588853	2601	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATTCA ATC	81	7836	7851	eekddddddddd kke	603
588854	2602	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAATTC AAT	63	7837	7852	eekddddddddd kke	604
588855	2603	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAA	65	7838	7853	eekddddddddd kke	605
588856	2604	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTTAAT TCA	76	7839	7854	eekddddddddd kke	606
588857	2605	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTTAA TTC	89	7840	7855	eekddddddddd kke	607
588858	2606	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTTA ATT	89	7841	7856	eekddddddddd kke	608
588859	2607	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTT AAT	89	7842	7857	eekddddddddd kke	609
588860	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAA	76	7843	7858	eekddddddddd kke	610
588861	2609	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTT TTA	87	7844	7859	eekddddddddd kke	611
588862	2610	2625	Экзон 18	TTGTTCGCAGCTGT TTT	85	7845	7860	eekddddddddd kke	612
588863	2611	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAGCTG TTT	87	7846	7861	eekddddddddd kke	613
588864	2612	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCAGCT GTT	67	7847	7862	eekddddddddd kke	614
588865	2613	2628	Экзон 18	TTGTTGTTCGCAGC TGT	51	n/a	n/a	eekddddddddd kke	615
588866	2614	2629	Экзон 18	TTTGTTCGCAGC CTG	95	n/a	n/a	eekddddddddd kke	616
588867	2615	2630	Экзон 18	TTTGTTCGCAGC GCT	92	n/a	n/a	eekddddddddd kke	617
588868	2616	2631	Экзон 18	TTTGTTCGCAGC AGC	66	n/a	n/a	eekddddddddd kke	618

Таблица 10

5 Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
588685	n/a	n/a	Экзон 1	GGATCCAGCTCA CTCCCTG	14	1596	1615	466
588686	n/a	n/a	Экзон 1	AAATAAGGATCC AGCTCACT	2	1602	1621	467
588688	n/a	n/a	Экзон 1	GACCAGAAATAA GGATCCAG	3	1608	1627	468
588690	n/a	n/a	Экзон 1	CTTAGGGACCAG AAATAAGG	10	1614	1633	469
588692	n/a	n/a	Экзон 1	CACCCACTTAGG GACCAGAA	23	1620	1639	470

588694	n/a	n/a	Экзон 1	ACCACCCACTTAG GGACCAG	23	1622	1641	471
588696	n/a	n/a	Экзон 1	AGGTCCAGGACT CTCCCCCT	15	1685	1704	472
588698	n/a	n/a	Экзон 1	AAGGTCCAGGAC TCTCCCCCT	19	1686	1705	473
588700	n/a	n/a	Экзон 1	AAACTGCAGAAG TCCCACCC	16	1716	1735	474
588586	30	49	Экзон 1	GGAGGGCCCCGC TGAGCTGC	11	1751	1770	475
588587	48	67	Экзон 1	TCCCGGAACATCC AAGCGGG	14	1769	1788	476
588588	56	75	Экзон 1	CATCACTTTCCCG GAACATC	18	1777	1796	477
588589	151	170	Экзон 1	CTGGTCACATTCC CTTCCCC	59	1872	1891	478
588590	157	176	Экзон 1	CTAGACCTGGTCA CATTCCC	59	1878	1897	479
588591	339	358	Стык экзонов 1-2	GGAGTGGTGGTC ACACCTCC	45	n/a	n/a	480
588592	384	403	Экзон 2	ACCCCTCCAGA GAGCAGGA	39	2192	2211	481
588593	390	409	Экзон 2	ATCTCTACCCCT CCAGAGA	29	2198	2217	482
588594	467	486	Экзон 2	GGTACGGGTAGA AGCCAGAA	47	2275	2294	483
588595	671	690	Экзон 3	GGAGAGTGTAAAC CGTCATAG	44	2879	2898	484
588596	689	708	Экзон 3	TGCGATTGGCAG AGCCCCGG	43	2897	2916	638
588597	695	714	Экзон 3	GGCAGGTGCGAT TGGCAGAG	34	2903	2922	486
588598	707	726	Экзон 3	GGCCATTCACTTG GCAGGTG	17	2915	2934	487
588599	738	757	Экзон 3	TTGTACAGATCG CTGTCTG	37	2946	2965	488
588600	924	943	Стык экзонов 3-4	AAGGAGTCTTGG CAGGAAGG	18	n/a	n/a	489
588601	931	950	Стык экзонов 3-4	GTACATGAAGGA GTCTTGGC	32	n/a	n/a	490
588602	959	978	Экзон 5	AAGCTTCGGCCA CCTCTTGA	45	3542	3561	491
588603	1089	1108	Экзон 6	CCATCTAGCACCA GGTAGAT	52	3773	3792	492
588604	1108	1127	Экзон 6	GGCCCCAATGCT GTCTGATC	39	3792	3811	493
588606	1150	1169	Экзон 6	AATTAAGTTGACT AGACACT	37	3834	3853	494
588608	1162	1181	Стык экзонов 6-7	TGCCACCTTCTCA ATTAAGT	21	n/a	n/a	648
588578	1167	1186	Стык экзонов 6-7	TAACCTGCCACCT TCTCAAT	22	n/a	n/a	496
588579	1169	1188	Стык экзонов 6-7	CATAACTGCCAC CTTCTCA	21	n/a	n/a	497
532692	1171	1190	Стык экзонов	ACCATAACTTGCC ACCTTCT	56	n/a	n/a	90

			6-7					
588580	1173	1192	СТЫК ЭКЗОНОВ 6-7	ACACCATAACTTG CCACCTT	50	n/a	n/a	498
588581	1175	1194	ЭКЗОН 7	TCACACCATAACT TGCCACC	50	4151	4170	499
588610	1319	1338	ЭКЗОН 8	TAGTCCCTGACTT CAACTTG	47	4612	4631	500
588612	1325	1344	ЭКЗОН 8	TGGTGTTAGTCCC TGA CTTC	47	4618	4637	501
588614	1396	1415	ЭКЗОН 8	GCGGTTCCAGCCT TCAGGAG	51	4689	4708	502
588616	1421	1440	ЭКЗОН 8	TCATGAGGATGA TGACATGG	18	4714	4733	503
588618	1446	1465	ЭКЗОН 9	CCGCCCATGTTGT GCAATCC	40	5020	5039	504
588620	1458	1477	ЭКЗОН 9	GTAATTGGGTCCC CGCCCAT	40	5032	5051	505
588623	1482	1501	ЭКЗОН 9	AAGTCCCGGATCT CATCAAT	45	5056	5075	506
588624	1542	1561	СТЫК ЭКЗОНОВ 9-10	AACACATAGACA TCCAGATA	43	n/a	n/a	507
588626	1585	1604	ЭКЗОН 10	CAAAGCATTGAT GTTCACTT	45	5234	5253	508
588628	1621	1640	ЭКЗОН 10	TTTGAACACATGT TGCTCAT	53	5270	5289	509
588631	1646	1665	ЭКЗОН 10	CTTCCAGGTTTTC CATATCC	56	5295	5314	510
588632	1647	1666	ЭКЗОН 10	TCTTCCAGGTTTT CCATATC	35	5296	5315	511
588634	1689	1708	ЭКЗОН 11	AGACTCAGAGAC TGGCTTTC	55	5830	5849	512
588636	1749	1768	ЭКЗОН 11	GCCTGCCATGGTT GCTTGTG	78	5890	5909	513
588638	1763	1782	ЭКЗОН 11	TGACTGAGATCTT GGCCTGC	95	5904	5923	514
588640	1912	1931	ЭКЗОН 13	TTCTATCTCCAGG TCCCGCT	44	6406	6425	515
588642	1982	2001	ЭКЗОН 13	AGTCATAAAATTC AGGAATT	40	6476	6495	516
588645	2073	2092	ЭКЗОН 14	CGAGTTGTTCCCT CGGTGCA	57	6662	6681	517
588646	2085	2104	ЭКЗОН 14	AGCCTCAAAGCT CGAGTTGT	48	6674	6693	518
588648	2091	2110	ЭКЗОН 14	GGAGGAAGCCTC AAAGCTCG	40	6680	6699	519
588651	2097	2116	ЭКЗОН 14	GTAGTTGGAGGA AGCCTCAA	43	6686	6705	520
588652	2103	2122	ЭКЗОН 14	CAAGTGGTAGTT GGAGGAAG	13	6692	6711	521
588654	2166	2185	ЭКЗОН 15	TCCTCAGACACA AACAGAGC	55	6954	6973	522
588656	2172	2191	ЭКЗОН 15	TTCTCCTCCTCAG ACACAAA	44	6960	6979	523
588658	2196	2215	ЭКЗОН 15	TAGACCTCCTTCC GAGTCAG	50	6984	7003	524
588660	2202	2221	ЭКЗОН 15	TTGATGTAGACCT CCTTCCG	27	6990	7009	525
588582	2219	2238	СТЫК ЭКЗОНОВ	CTTTCTTATCCCC ATTCTTG	49	n/a	n/a	526

			15-16					
588583	2221	2240	Стык экзонов 15-16	GCCTTTCTTATCC CCATTCT	41	n/a	n/a	527
532775	2223	2242	Стык экзонов 15-16	CTGCCTTTCTTAT CCCCATT	41	n/a	n/a	203
588584	2225	2244	Стык экзонов 15-16	AGCTGCCTTTCTT ATCCCCA	43	n/a	n/a	528
588662	2226	2245	Стык экзонов 15-16	CAGCTGCCTTTCT TATCCCC	52	n/a	n/a	529
588585	2227	2246	Стык экзонов 15-16	ACAGCTGCCTTTC TTATCCC	39	n/a	n/a	530
588664	2238	2257	Экзон 16	GCATCTCTCTCAC AGCTGCC	69	7122	7141	531
588666	2276	2295	Экзон 16	AGATGTCCTTGAC TTTGTCAC	46	7160	7179	532
588668	2330	2349	Экзон 16	CAGCATAGGGAC TCACTCCT	47	7214	7233	533
588670	2361	2380	Стык экзонов 16-17	CCGCCAGAATCA CCTCTGCA	58	n/a	n/a	534
588672	2397	2416	Экзон 17	TGAATGAAACGA CTTCTCTT	48	7362	7381	535
588674	2430	2449	Экзон 18	ACATCCACTACTC CCCAGCT	29	7665	7684	536
588676	2448	2467	Экзон 18	CGCTTCTGGTTTT TGCAGAC	58	7683	7702	537
588678	2454	2473	Экзон 18	TTTTGCCGCTTCT GGTTTTT	45	7689	7708	538
588680	2466	2485	Экзон 18	GCAGGTACCTGCT TTTGCCG	36	7701	7720	539
588682	2532	2551	Экзон 18	TCTTGAGTTTCT CCTTCAG	47	7767	7786	540
532811	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAATCCC	96	7834	7853	239
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAATTCA	96	7839	7858	317

Таблица 11

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициации SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингибирования	Сайт инициации SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
598973	2552	2568	Экзон 18	GAAAACCCA AATCCTCA	40	7787	7803	3-10-4	619
599036	2552	2568	Экзон 18	GAAAACCCA AATCCTCA	18	7787	7803	5-7-5	619
598974	2553	2569	Экзон 18	AGAAAACCC AAATCCTC	28	7788	7804	3-10-4	620
599037	2553	2569	Экзон 18	AGAAAACCC	19	7788	7804	5-7-5	620

				AAATCCTC					
598975	2554	2570	Экзон 18	TAGAAAACC CAAATCCT	15	7789	7805	3-10-4	621
599038	2554	2570	Экзон 18	TAGAAAACC CAAATCCT	32	7789	7805	5-7-5	621
598976	2555	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCC	12	7790	7806	3-10-4	622
599039	2555	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCC	7	7790	7806	5-7-5	622
598977	2557	2573	Экзон 18	TTATAGAAA ACCCAAAT	13	7792	7808	3-10-4	623
599040	2557	2573	Экзон 18	TTATAGAAA ACCCAAAT	13	7792	7808	5-7-5	623
598978	2558	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAA	0	7793	7809	3-10-4	624
599041	2558	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAA	0	7793	7809	5-7-5	624
598979	2559	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAA	8	7794	7810	3-10-4	625
599042	2559	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAA	19	7794	7810	5-7-5	625
598980	2560	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCA	42	7795	7811	3-10-4	626
599043	2560	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCA	10	7795	7811	5-7-5	626
598981	2561	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCC	20	7796	7812	3-10-4	627
599044	2561	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCC	12	7796	7812	5-7-5	627
598982	2562	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACC	10	7797	7813	3-10-4	628
599045	2562	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACC	3	7797	7813	5-7-5	628
598983	2563	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAAC	0	7798	7814	3-10-4	629
599046	2563	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAAC	18	7798	7814	5-7-5	629
598984	2564	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAA	0	7799	7815	3-10-4	630
599047	2564	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAA	7	7799	7815	5-7-5	630
598985	2565	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAA	0	7800	7816	3-10-4	631
599048	2565	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAA	9	7800	7816	5-7-5	631
598986	2566	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAA	0	7801	7817	3-10-4	632
599049	2566	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAA	18	7801	7817	5-7-5	632
598988	2567	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGA	0	7802	7818	3-10-4	633
599050	2567	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGA	8	7802	7818	5-7-5	633
598989	2568	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAG	0	7803	7819	3-10-4	634
598990	2569	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATA	8	7804	7820	3-10-4	635
598991	2570	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTAT	25	7805	7821	3-10-4	636
598992	2571	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTA	12	7806	7822	3-10-4	637

598993	2572	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTT	37	7807	7823	3-10-4	638
598994	2573	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCT	29	7808	7824	3-10-4	639
598995	2574	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCC	42	7809	7825	3-10-4	640
598996	2575	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCC	36	7810	7826	3-10-4	641
598997	2576	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACC	18	7811	7827	3-10-4	642
598998	2577	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAAC	27	7812	7828	3-10-4	643
598999	2578	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAA	61	7813	7829	3-10-4	644
599000	2580	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCC AGCAGGA	71	7815	7831	3-10-4	645
599001	2581	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTC CAGCAGG	80	7816	7832	3-10-4	646
599002	2582	2598	Экзон 18	ACGCCCCTG TCCAGCAG	68	7817	7833	3-10-4	647
599003	2583	2599	Экзон 18	CACGCCCCT GTCCAGCA	71	7818	7834	3-10-4	648
599004	2584	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGC	76	7819	7835	3-10-4	649
599005	2585	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAG	70	7820	7836	3-10-4	650
599006	2586	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCA	65	7821	7837	3-10-4	651
599007	2587	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCC	60	7822	7838	3-10-4	652
599008	2588	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTC	72	7823	7839	3-10-4	653
599009	2589	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCTGT	79	7824	7840	3-10-4	654
599010	2590	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCTG	73	7825	7841	3-10-4	655
599011	2591	2607	Экзон 18	TTCAATCCCA CGCCCCT	79	7826	7842	3-10-4	656
599012	2592	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCC	67	7827	7843	3-10-4	657
599013	2593	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCC	65	7828	7844	3-10-4	658
599014	2594	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCC	74	7829	7845	3-10-4	659
599015	2595	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGC	71	7830	7846	3-10-4	660
599016	2596	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACG	48	7831	7847	3-10-4	661
599017	2597	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCAC	34	7832	7848	3-10-4	662
599018	2598	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCA	56	7833	7849	3-10-4	663
599019	2599	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCC	60	7834	7850	3-10-4	664
599020	2600	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCC	0	7835	7851	3-10-4	665
599021	2601	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATC	33	7836	7852	3-10-4	666
599022	2602	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAAT	17	7837	7853	3-10-4	667
599023	2603	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT	52	7838	7854	3-10-4	668

				AATTCAA					
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	86	7839	7858	5-10-5	317
599024	2604	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCA	88	7839	7855	3-10-4	669
599025	2605	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTC	85	7840	7856	3-10-4	670
599026	2606	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTAAATT	69	7841	7857	3-10-4	671
599027	2607	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAAT	77	7842	7858	3-10-4	672
599028	2608	2624	Экзон 18	TGTGTCAGC TGTTTTAA	73	7843	7859	3-10-4	673
599029	2609	2625	Экзон 18	TTGTGTCAG CTGTTTTA	78	7844	7860	3-10-4	674
599030	2610	2626	Экзон 18	GTTGTGCGA GCTGTTTT	75	7845	7861	3-10-4	675
599031	2611	2627	Экзон 18	TGTTGTGCGA GCTGTTT	77	7846	7862	3-10-4	676
599032	2612	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTGCG AGCTGTT	79	n/a	n/a	3-10-4	677
599033	2613	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTGCG CAGCTGT	80	n/a	n/a	3-10-4	678
599034	2614	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTG	78	n/a	n/a	3-10-4	679
599035	2615	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTG CGCAGCT	63	n/a	n/a	3-10-4	680

Таблица 12

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO: 2	Стоп -сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599098	2552	2568	Экзон 18	GAAAACCCA AATCCTCA	57	7787	7803	4-8-5	619
599099	2553	2569	Экзон 18	AGAAAACCC AAATCCTC	33	7788	7804	4-8-5	620
599100	2554	2570	Экзон 18	TAGAAAACC CAAATCCT	32	7789	7805	4-8-5	621
599101	2555	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCC	47	7790	7806	4-8-5	622
599102	2557	2573	Экзон 18	TTATAGAAA ACCCAAAT	59	7792	7808	4-8-5	623
599103	2558	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAA	10	7793	7809	4-8-5	624
599104	2559	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAA	3	7794	7810	4-8-5	625
599105	2560	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCA	45	7795	7811	4-8-5	626
599106	2561	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCC	49	7796	7812	4-8-5	627
599107	2562	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACC	35	7797	7813	4-8-5	628
599108	2563	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT	17	7798	7814	4-8-5	629

				AGAAAAC					
599109	2564	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAA	36	7799	7815	4-8-5	630
599110	2565	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAA	20	7800	7816	4-8-5	631
599111	2566	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAA	20	7801	7817	4-8-5	632
599112	2567	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGA	15	7802	7818	4-8-5	633
599113	2568	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAG	19	7803	7819	4-8-5	634
599051	2568	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAG	26	7803	7819	5-7-5	634
599114	2569	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATA	18	7804	7820	4-8-5	635
599052	2569	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATA	21	7804	7820	5-7-5	635
599115	2570	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTAT	31	7805	7821	4-8-5	636
599053	2570	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTAT	25	7805	7821	5-7-5	636
599116	2571	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTA	39	7806	7822	4-8-5	637
599054	2571	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTA	36	7806	7822	5-7-5	637
599117	2572	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTT	46	7807	7823	4-8-5	638
599055	2572	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTT	22	7807	7823	5-7-5	638
599118	2573	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCT	40	7808	7824	4-8-5	639
599056	2573	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCT	32	7808	7824	5-7-5	639
599119	2574	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCC	50	7809	7825	4-8-5	640
599057	2574	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCC	46	7809	7825	5-7-5	640
599120	2575	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCC	30	7810	7826	4-8-5	641
599058	2575	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCC	52	7810	7826	5-7-5	641
599121	2576	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACC	31	7811	7827	4-8-5	642
599059	2576	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACC	24	7811	7827	5-7-5	642
599122	2577	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAAC	23	7812	7828	4-8-5	643
599060	2577	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAAC	37	7812	7828	5-7-5	643
599123	2578	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAA	51	7813	7829	4-8-5	644
599061	2578	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAA	34	7813	7829	5-7-5	644
599124	2580	2596	Экзон 18	GCCCCGTGC AGCAGGA	56	7815	7831	4-8-5	645
599062	2580	2596	Экзон 18	GCCCCGTGC AGCAGGA	51	7815	7831	5-7-5	645
599125	2581	2597	Экзон 18	CGCCCCGTGC CAGCAGG	70	7816	7832	4-8-5	646
599063	2581	2597	Экзон 18	CGCCCCGTGC CAGCAGG	56	7816	7832	5-7-5	646

599126	2582	2598	Экзон 18	ACGCCCCTG TCCAGCAG	76	7817	7833	4-8-5	647
599064	2582	2598	Экзон 18	ACGCCCCTG TCCAGCAG	61	7817	7833	5-7-5	647
599127	2583	2599	Экзон 18	CACGCCCT GTCCAGCA	67	7818	7834	4-8-5	648
599065	2583	2599	Экзон 18	CACGCCCT GTCCAGCA	64	7818	7834	5-7-5	648
599066	2584	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGC	40	7819	7835	5-7-5	649
599067	2585	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAG	37	7820	7836	5-7-5	650
599068	2586	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCA	31	7821	7837	5-7-5	651
599069	2587	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCC	39	7822	7838	5-7-5	652
599070	2588	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTC	59	7823	7839	5-7-5	653
599071	2589	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCGTG	63	7824	7840	5-7-5	657
599072	2590	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCTG	74	7825	7841	5-7-5	655
599073	2591	2607	Экзон 18	TTCAATCCCA CGCCCCCT	53	7826	7842	5-7-5	656
599074	2592	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCC	56	7827	7843	5-7-5	657
599075	2593	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCC	49	7828	7844	5-7-5	658
599076	2594	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCC	54	7829	7845	5-7-5	659
599077	2595	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGC	79	7830	7846	5-7-5	660
599078	2596	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACG	67	7831	7847	5-7-5	661
599079	2597	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCAC	69	7832	7848	5-7-5	662
599080	2598	2614	Экзон 18	GTTTAAATTC AATCCCA	79	7833	7849	5-7-5	663
599081	2599	2615	Экзон 18	TGTTTAAATT CAATCCC	57	7834	7850	5-7-5	664
599082	2600	2616	Экзон 18	CTGTTTAAAT TCAATCC	50	7835	7851	5-7-5	665
599083	2601	2617	Экзон 18	GCTGTTTAA TTCAATC	67	7836	7852	5-7-5	666
599084	2602	2618	Экзон 18	AGCTGTTTAA ATTCAAT	60	7837	7853	5-7-5	667
599085	2603	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAA	71	7838	7854	5-7-5	668
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	82	7839	7858	5-10-5	317
599086	2604	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCA	81	7839	7855	5-7-5	669
599087	2605	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTC	88	7840	7856	5-7-5	670
599088	2606	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTTAATT	84	7841	7857	5-7-5	671
599089	2607	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAAT	81	7842	7858	5-7-5	672
599090	2608	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAA	77	7843	7859	5-7-5	673

599091	2609	2625	Экзон 18	TTGTCGCAG CTGTTTTA	74	7844	7860	5-7-5	674
599092	2610	2626	Экзон 18	GTTGTCGCA GCTGTTTT	66	7845	7861	5-7-5	675
599093	2611	2627	Экзон 18	TGTTGTCGCA GCTGTTTT	89	7846	7862	5-7-5	676
599094	2612	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTCGC AGCTGTT	82	n/a	n/a	5-7-5	677
599095	2613	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTCG CAGCTGT	87	n/a	n/a	5-7-5	678
599096	2614	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTC GCAGCTG	85	n/a	n/a	5-7-5	679
599097	2615	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTT CGCAGCT	78	n/a	n/a	5-7-5	680

Таблица 13

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599510	2552	2570	Экзон 18	TAGAAAACC CAAATCCTC A	45	7787	7805	5-9-5	681
599331	2553	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCCT C	46	7788	7806	5-9-5	682
599332	2554	2572	Экзон 18	TATAGAAAA CCCAAATCC T	38	7789	7807	5-9-5	683
599333	2556	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAAT C	1	7791	7809	5-9-5	684
599334	2557	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAAA T	5	7792	7810	5-9-5	685
599335	2558	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCAA A	34	7793	7811	5-9-5	686
599336	2559	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCCAA	40	7794	7812	5-9-5	687
599337	2560	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCCA	39	7795	7813	5-9-5	688
599338	2561	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACCC	57	7796	7814	5-9-5	689
599339	2562	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAAC C	26	7797	7815	5-9-5	690
599281	2562	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAAC C	15	7797	7815	6-7-6	690
599340	2563	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAAA C	17	7798	7816	5-9-5	691
599282	2563	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAAA	12	7798	7816	6-7-6	691

				C					
599341	2564	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAAA A	23	7799	7817	5-9-5	692
599283	2564	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAAA A	18	7799	7817	6-7-6	692
599342	2565	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGAA A	10	7800	7818	5-9-5	693
599284	2565	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGAA A	14	7800	7818	6-7-6	693
599343	2566	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAGA A	10	7801	7819	5-9-5	694
599285	2566	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAGA A	13	7801	7819	6-7-6	694
599344	2567	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATAG A	22	7802	7820	5-9-5	695
599286	2567	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATAG A	31	7802	7820	6-7-6	695
599345	2568	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTATAG	19	7803	7821	5-9-5	696
599287	2568	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTATAG	12	7803	7821	6-7-6	696
599346	2569	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTATA	30	7804	7822	5-9-5	697
599288	2569	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTATA	28	7804	7822	6-7-6	697
599347	2570	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTTAT	46	7805	7823	5-9-5	698
599289	2570	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTTAT	32	7805	7823	6-7-6	698
599348	2571	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCTT A	44	7806	7824	5-9-5	699
599290	2571	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCTT A	24	7806	7824	6-7-6	699
599349	2572	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCCT T	60	7807	7825	5-9-5	700
599291	2572	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCCT T	38	7807	7825	6-7-6	700
599350	2573	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCCC T	49	7808	7826	5-9-5	701
599292	2573	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCCC T	35	7808	7826	6-7-6	701
599351	2575	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAACC C	46	7810	7828	5-9-5	702
599293	2575	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAACC C	12	7810	7828	6-7-6	702

599352	2576	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAAC C	49	7811	7829	5-9-5	703
599294	2576	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAAC C	38	7811	7829	6-7-6	703
599353	2577	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCA GCAGGAAAC	64	7812	7830	5-9-5	704
599295	2577	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCA GCAGGAAAC	33	7812	7830	6-7-6	704
599354	2578	2596	Экзон 18	GCCCCCTGTCC AGCAGGAAA	56	7813	7831	5-9-5	705
599296	2578	2596	Экзон 18	GCCCCCTGTCC AGCAGGAAA	13	7813	7831	6-7-6	705
599355	2580	2598	Экзон 18	ACGCCCCCTG TCCAGCAGG A	81	7815	7833	5-9-5	706
599297	2580	2598	Экзон 18	ACGCCCCCTG TCCAGCAGG A	57	7815	7833	6-7-6	706
599356	2581	2599	Экзон 18	CACGCCCCCT GTCCAGCAG G	64	7816	7834	5-9-5	707
599298	2581	2599	Экзон 18	CACGCCCCCT GTCCAGCAG G	39	7816	7834	6-7-6	707
599299	2582	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA G	55	7817	7835	6-7-6	708
599300	2583	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC A	45	7818	7836	6-7-6	709
599301	2584	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG C	39	7819	7837	6-7-6	710
599302	2585	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCCA G	27	7820	7838	6-7-6	711
599303	2586	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCCA	35	7821	7839	6-7-6	712
599304	2587	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCCTGTCC	16	7822	7840	6-7-6	713
599305	2588	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCCTGTC	41	7823	7841	6-7-6	714
599306	2589	2607	Экзон 18	TTCAATCCCA CGCCCCCTGT	70	7824	7842	6-7-6	715
599307	2590	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCCCTG	66	7825	7843	6-7-6	716
599308	2591	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC T	68	7826	7844	6-7-6	717
599309	2592	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCCCC	52	7827	7845	6-7-6	718
599310	2593	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCCCC	39	7828	7846	6-7-6	719
599311	2594	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGCC	83	7829	7847	6-7-6	720
599312	2595	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACGC	72	7830	7848	6-7-6	721
599313	2596	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCACG	86	7831	7849	6-7-6	722

599314	2597	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCCAC	91	7832	7850	6-7-6	723
599315	2598	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCCCA	71	7833	7851	6-7-6	724
599316	2599	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TCAATCCC	89	7834	7852	6-7-6	725
599317	2600	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATCC	87	7835	7853	6-7-6	726
599318	2601	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATCAATC	81	7836	7854	6-7-6	727
599319	2602	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATCAAT	75	7837	7855	6-7-6	728
599320	2603	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTCAA	84	7838	7856	6-7-6	729
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	92	7839	7858	5-10-5	317
599321	2604	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTAATTC	90	7839	7857	6-7-6	730
599322	2605	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC	89	7840	7858	6-7-6	731
599323	2606	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAATT	81	7841	7859	6-7-6	732
599324	2607	2625	Экзон 18	TTGTGCAG CTGTTTTAAT	68	7842	7860	6-7-6	733
599325	2608	2626	Экзон 18	GTTGTGCA GCTGTTTTAA	71	7843	7861	6-7-6	734
599326	2609	2627	Экзон 18	TGTTGTGCA GCTGTTTTA	52	7844	7862	6-7-6	735
599327	2610	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTGCG AGCTGTTTT	88	n/a	n/a	6-7-6	736
599328	2611	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTGCG CAGCTGTTTT	87	n/a	n/a	6-7-6	737
599329	2612	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTC GCAGCTGTT	84	n/a	n/a	6-7-6	738
599330	2613	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTT CGCAGCTGT	87	n/a	n/a	6-7-6	739

Таблица 14

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или

SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599512	2552	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCCT CA	74	7787	7806	3-10-7	410
599449	2553	2572	Экзон 18	TATAGAAAA CCCAAATCC TC	43	7788	7807	3-10-7	411
599450	2554	2573	Экзон 18	TTATAGAAA ACCCAAATC CT	51	7789	7808	3-10-7	412
599451	2555	2574	Экзон 18	CTTATAGAA	35	7790	7809	3-10-7	413

				AACCCAAAT CC					
599452	2556	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAAA TC	34	7791	7810	3-10-7	414
599453	2557	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCAA AT	44	7792	7811	3-10-7	415
599454	2558	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCCAA A	54	7793	7812	3-10-7	416
599455	2559	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCCA A	53	7794	7813	3-10-7	417
599456	2560	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACCC A	69	7795	7814	3-10-7	418
599457	2561	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAAC CC	46	7796	7815	3-10-7	419
599458	2562	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAA CC	0	7797	7816	3-10-7	420
599459	2563	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAAA AC	12	7798	7817	3-10-7	421
599460	2564	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGAA AA	17	7799	7818	3-10-7	422
599461	2565	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAGA AA	24	7800	7819	3-10-7	423
599462	2566	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATAG AA	33	7801	7820	3-10-7	424
599463	2567	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTATAG A	38	7802	7821	3-10-7	425
599464	2568	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTATA G	33	7803	7822	3-10-7	426
599465	2569	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTTAT A	49	7804	7823	3-10-7	427
599466	2570	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCTT AT	45	7805	7824	3-10-7	428
599467	2571	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCCT TA	60	7806	7825	3-10-7	237
599468	2572	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCCC TT	61	7807	7826	3-10-7	429
599469	2573	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACCC CT	52	7808	7827	3-10-7	430
599470	2574	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAACC CC	45	7809	7828	3-10-7	431
599471	2575	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAAC CC	67	7810	7829	3-10-7	432

599472	2576	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCA GCAGGAAAC C	79	7811	7830	3-10-7	433
599473	2577	2596	Экзон 18	GCCCCCTGTCC AGCAGGAAA C	72	7812	7831	3-10-7	238
599474	2578	2597	Экзон 18	CGCCCCCTGTC CAGCAGGAA A	87	7813	7832	3-10-7	434
599475	2579	2598	Экзон 18	ACGCCCCCTG TCCAGCAGG AA	76	7814	7833	3-10-7	435
599476	2580	2599	Экзон 18	CACGCCCCCT GTCCAGCAG GA	81	7815	7834	3-10-7	436
599477	2581	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA GG	83	7816	7835	3-10-7	437
599478	2582	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC AG	72	7817	7836	3-10-7	438
599479	2583	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG CA	81	7818	7837	3-10-7	439
599480	2584	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCCA GC	77	7819	7838	3-10-7	440
599481	2585	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCCA G	83	7820	7839	3-10-7	441
599482	2586	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCCTGTCC A	87	7821	7840	3-10-7	442
599483	2587	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCCTGTC C	90	7822	7841	3-10-7	443
599484	2588	2607	Экзон 18	TTCAATCCCA CGCCCCCTGTC	72	7823	7842	3-10-7	444
599485	2589	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCCCTG T	82	7824	7843	3-10-7	445
599486	2590	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC TG	84	7825	7844	3-10-7	446
599487	2591	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCCCC T	84	7826	7845	3-10-7	447
599488	2592	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCCC C	87	7827	7846	3-10-7	448
599489	2593	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGCC C	87	7828	7847	3-10-7	449
599490	2594	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACGC C	86	7829	7848	3-10-7	450
599491	2595	2614	Экзон 18	GTTTTAATTTC AATCCCACG C	87	7830	7849	3-10-7	451
599492	2596	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCCAC G	88	7831	7850	3-10-7	452

599493	2597	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCCCA C	75	7832	7851	3-10-7	453
599433	2597	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCCCA C	89	7832	7851	6-8-6	453
599494	2598	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATCCCA	90	7833	7852	3-10-7	454
599434	2598	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATCCCA	89	7833	7852	6-8-6	454
599495	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATCCC	88	7834	7853	3-10-7	239
599435	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATCCC	91	7834	7853	6-8-6	239
599496	2600	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAATC C	89	7835	7854	3-10-7	455
599436	2600	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAATC C	89	7835	7854	6-8-6	455
599497	2601	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCAATC	89	7836	7855	3-10-7	456
599437	2601	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCAATC	91	7836	7855	6-8-6	456
599498	2602	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTCAA T	88	7837	7856	3-10-7	457
599438	2602	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTCAA T	90	7837	7856	6-8-6	457
599499	2603	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTTAATCA A	81	7838	7857	3-10-7	458
599439	2603	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTTAATCA A	88	7838	7857	6-8-6	458
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	90	7839	7858	5-10-5	317
599500	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	88	7839	7858	3-10-7	317
599440	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	88	7839	7858	6-8-6	317
599501	2605	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAATT C	78	7840	7859	3-10-7	459
599441	2605	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAATT C	90	7840	7859	6-8-6	459
599502	2606	2625	Экзон 18	TTGTCGCAG CTGTTTTAAT T	87	7841	7860	3-10-7	460
599442	2606	2625	Экзон 18	TTGTCGCAG CTGTTTTAAT T	76	7841	7860	6-8-6	460
599503	2607	2626	Экзон 18	GTTGTCGCA GCTGTTTTAA T	83	7842	7861	3-10-7	461
599443	2607	2626	Экзон 18	GTTGTCGCA GCTGTTTTAA	77	7842	7861	6-8-6	461

				T					
599504	2608	2627	Экзон 18	TGTTGTCGCA GCTGTTTTAA	89	7843	7862	3-10-7	395
599444	2608	2627	Экзон 18	TGTTGTCGCA GCTGTTTTAA	69	7843	7862	6-8-6	395
599505	2609	2628	Экзон 19/повтор	TTGTTGTCGC AGCTGTTTTA	83	n/a	n/a	3-10-7	462
599445	2609	2628	Экзон 19/повтор	TTGTTGTCGC AGCTGTTTTA	85	n/a	n/a	6-8-6	462
599506	2610	2629	Экзон 19/повтор	TTTGTGTCG CAGCTGTTTT	89	n/a	n/a	3-10-7	463
599446	2610	2629	Экзон 19/повтор	TTTGTGTCG CAGCTGTTTT	85	n/a	n/a	6-8-6	463
599507	2611	2630	Экзон 19/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTGTTT	82	n/a	n/a	3-10-7	464
599447	2611	2630	Экзон 19/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTGTTT	83	n/a	n/a	6-8-6	464
599508	2612	2631	Экзон 19/повтор	TTTTGTTGT CGCAGCTGT T	90	n/a	n/a	3-10-7	465
599448	2612	2631	Экзон 19/повтор	TTTTGTTGT CGCAGCTGT T	87	n/a	n/a	6-8-6	465

Пример 5: антисмысловое ингибирование фактора В комплемента (CFB) человека в клетках НерG2 МОЕ-гэпмерами

Получали дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту фактора В комплемента (CFB) человека, и тестировали их на предмет действия на мРНК CFB *in vitro*. Указанные антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов со схожими условиями культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Культивированные клетки НерG2 с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали 2000 нМ антисмыслового олигонуклеотида с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Вновь полученные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже получали в виде МОЕ-гэпмеров 4-8-5, МОЕ-гэпмеров 5-8-5, МОЕ-гэпмеров 5-9-5, МОЕ-гэпмеров 5-10-5, МОЕ-гэпмеров 6-7-6, МОЕ-гэпмеров 3-10-5 или МОЕ-гэпмеров 6-8-6.

Длина МОЕ-гэпмеров 4-8-5 составляла 17 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал восемь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, содержащими четыре и пять нуклеозидов

соответственно. Длина МОЕ-гэпмеров 5-8-5 составляла 18 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал восемь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 5-9-5 составляла 19 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал девять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 5-10-5 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 3-10-5 составляла 18 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, содержащими три и пять нуклеозидов соответственно. Длина МОЕ-гэпмеров 6-7-6 составляла 19 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал семь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал шесть нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 6-8-6 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал восемь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал шесть нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-крыле и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-крыле содержал 2'-МОЕ-модификацию. Межнуклеозидные связи на протяжении каждого гэпмера представляли собой фосфоротиоатные (P=S) связи. Все остатки цитозина на протяжении каждого гэпмера представляли собой 5-метилцитозины.

«Сайт инициации» означает самый крайний нуклеозид с 5'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» означает самый крайний нуклеозид с 3'-конца, на который нацелен гэпмер, в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, перечисленный в таблицах ниже, нацелен либо на мРНК CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 1 (номер доступа в GENBANK NM_001710.5), либо на геномную последовательность CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 2 (номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченная в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000), либо на обе. «n/a» означает, что антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на данную конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Таблица 15

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или

SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Сноп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO: 2	Сноп- сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599160	2560	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCCA	26	7795	7812	5-8-5	740
599161	2561	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCC	20	7796	7813	5-8-5	741
599162	2562	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACC	12	7797	7814	5-8-5	742
599163	2563	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAAC	11	7798	7815	5-8-5	743
599164	2564	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAAA	11	7799	7816	5-8-5	744
599165	2566	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGAA	0	7801	7818	5-8-5	745
599166	2567	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAGA	12	7802	7819	5-8-5	746
599167	2568	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATAG	14	7803	7820	5-8-5	747
599168	2569	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTATA	16	7804	7821	5-8-5	748
599169	2570	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTAT	24	7805	7822	5-8-5	749
599170	2571	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTTA	37	7806	7823	5-8-5	750
599171	2572	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCTT	30	7807	7824	5-8-5	751
599172	2573	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCCT	43	7808	7825	5-8-5	752
599173	2574	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCCC	47	7809	7826	5-8-5	753
599174	2575	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACCC	27	7810	7827	5-8-5	754
599175	2576	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAACC	30	7811	7828	5-8-5	755
599176	2577	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAAC	34	7812	7829	5-8-5	756
599177	2578	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCA GCAGGAAA	41	7813	7830	5-8-5	757
599178	2580	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTC CAGCAGGA	67	7815	7832	5-8-5	758
599179	2581	2598	Экзон 18	ACGCCCCTG TCCAGCAGG	61	7816	7833	5-8-5	759
599180	2582	2599	Экзон 18	CACGCCCT GTCCAGCAG	62	7817	7834	5-8-5	760
599181	2583	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA	63	7818	7835	5-8-5	761
599128	2584	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGC	55	7819	7835	4-8-5	649
599182	2584	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC	58	7819	7836	5-8-5	762
599129	2585	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAG	41	7820	7836	4-8-5	650
599183	2585	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG	43	7820	7837	5-8-5	763
599130	2586	2602	Экзон 18	TCCCACGCC	46	7821	7837	4-8-5	651

				CCTGTCCA					
599184	2586	2603	Экзон 18	ATCCACGC CCCTGTCCA	32	7821	7838	5-8-5	764
599131	2587	2603	Экзон 18	ATCCACGC CCCTGTCC	30	7822	7838	4-8-5	652
599185	2587	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCC	35	7822	7839	5-8-5	765
599132	2588	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTC	52	7823	7839	4-8-5	653
599186	2588	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCGTGC	55	7823	7840	5-8-5	766
599133	2589	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCGTG	66	7824	7840	4-8-5	654
599187	2589	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCGTG	72	7824	7841	5-8-5	767
599134	2590	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCTG	80	7825	7841	4-8-5	655
599188	2590	2607	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCTG	92	7825	7842	5-8-5	768
599135	2591	2607	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCT	61	7826	7842	4-8-5	656
599189	2591	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCCT	52	7826	7843	5-8-5	769
599136	2592	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCC	68	7827	7843	4-8-5	657
599190	2592	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC	62	7827	7844	5-8-5	770
599137	2593	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC	51	7828	7844	4-8-5	658
599191	2593	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCCCC	54	7828	7845	5-8-5	771
599138	2594	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCC	71	7829	7845	4-8-5	659
599192	2594	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCC	66	7829	7846	5-8-5	772
599139	2595	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGC	80	7830	7846	4-8-5	660
599193	2595	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGC	74	7830	7847	5-8-5	773
599140	2596	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACG	66	7831	7847	4-8-5	786
599194	2596	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACG	66	7831	7848	5-8-5	774
599141	2597	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCAC	63	7832	7848	4-8-5	662
599195	2597	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCAC	86	7832	7849	5-8-5	775
599142	2598	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCA	69	7833	7849	4-8-5	663
599196	2598	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCCA	82	7833	7850	5-8-5	776
599143	2599	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCC	59	7834	7850	4-8-5	664
599197	2599	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCCC	79	7834	7851	5-8-5	777
599144	2600	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCC	52	7835	7851	4-8-5	665
599198	2600	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATCC	86	7835	7852	5-8-5	778
599145	2601	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATC	53	7836	7852	4-8-5	666

599199	2601	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATC	72	7836	7853	5-8-5	779
599146	2602	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAAT	42	7837	7853	4-8-5	667
599200	2602	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAAT	76	7837	7854	5-8-5	780
599147	2603	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAA	55	7838	7854	4-8-5	668
599201	2603	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCAA	87	7838	7855	5-8-5	781
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	93	7839	7858	5-10-5	317
599148	2604	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCA	84	7839	7855	4-8-5	669
599202	2604	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTC	89	7839	7856	5-8-5	782
599149	2605	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTC	92	7840	7856	4-8-5	670
599203	2605	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTTAATTC	90	7840	7857	5-8-5	783
599150	2606	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTTAATT	75	7841	7857	4-8-5	671
599151	2607	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAAT	80	7842	7858	4-8-5	672
599152	2608	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAA	76	7843	7859	4-8-5	673
599153	2609	2625	Экзон 18	TTGTGCAG CTGTTTTA	56	7844	7860	4-8-5	674
599154	2610	2626	Экзон 18	GTTGTGCA GCTGTTTT	85	7845	7861	4-8-5	675
599155	2611	2627	Экзон 18	TGTTGTGCA GCTGTTT	89	7846	7862	4-8-5	676
599156	2612	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTGCG AGCTGTT	83	n/a	n/a	4-8-5	813
599157	2613	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTGCG CAGCTGT	78	n/a	n/a	4-8-5	678
599158	2614	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTG	83	n/a	n/a	4-8-5	679
599159	2615	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGT CGCAGCT	65	n/a	n/a	4-8-5	680
599204	2606	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATT	83	7841	7858	5-8-5	784

Таблица 16

Ингибирование мРНК CFB MOE-гэпперами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт иници- ации SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599509	2552	2570	Экзон 18	TAGAAAACCC AAATCCTCA	45	7787	7805	6-7-6	681
599213	2553	2570	Экзон 18	TAGAAAACCC AAATCCTC	89	7788	7805	3-10-5	785
599273	2553	2571	Экзон 18	ATAGAAAACC CAAATCCTC	85	7788	7806	6-7-6	682

599214	2554	2571	Экзон 18	ATAGAAAACC CAAATCCT	79	7789	7806	3-10-5	786
599274	2554	2572	Экзон 18	TATAGAAAAC CCAAATCCT	75	7789	7807	6-7-6	683
599215	2555	2572	Экзон 18	TATAGAAAAC CCAAATCC	81	7790	7807	3-10-5	787
599216	2556	2573	Экзон 18	TTATAGAAAA CCCAAATC	87	7791	7808	3-10-5	788
599275	2556	2574	Экзон 18	CTTATAGAAA ACCCAAATC	84	7791	7809	6-7-6	684
599217	2557	2574	Экзон 18	CTTATAGAAA ACCCAAAT	84	7792	7809	3-10-5	789
599276	2557	2575	Экзон 18	CCTTATAGAA AACCCAAAT	68	7792	7810	6-7-6	685
599218	2558	2575	Экзон 18	CCTTATAGAA AACCCAAA	82	7793	7810	3-10-5	790
599277	2558	2576	Экзон 18	CCCTTATAGA AAACCCAAA	82	7793	7811	6-7-6	686
599219	2559	2576	Экзон 18	CCCTTATAGA AAACCCAA	81	7794	7811	3-10-5	791
599278	2559	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCCAA	84	7794	7812	6-7-6	687
599220	2560	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCCA	92	7795	7812	3-10-5	740
599279	2560	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCCA	92	7795	7813	6-7-6	688
599221	2561	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCC	93	7796	7813	3-10-5	741
599280	2561	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACCC	90	7796	7814	6-7-6	689
599222	2562	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACC	95	7797	7814	3-10-5	742
599223	2563	2580	Экзон 18	AAACCCCTTA TAGAAAAC	93	7798	7815	3-10-5	743
599224	2564	2581	Экзон 18	GAAACCCCTT ATAGAAAA	90	7799	7816	3-10-5	744
599225	2566	2583	Экзон 18	AGGAAACCCC TTATAGAA	93	7801	7818	3-10-5	745
599226	2567	2584	Экзон 18	CAGGAAACCC CTTATAGA	95	7802	7819	3-10-5	746
599227	2568	2585	Экзон 18	GCAGGAAACC CCTTATAG	94	7803	7820	3-10-5	747
599228	2569	2586	Экзон 18	AGCAGGAAAC CCCTTATA	96	7804	7821	3-10-5	748
599229	2570	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAA CCCCTTAT	92	7805	7822	3-10-5	749
599230	2571	2588	Экзон 18	CCAGCAGGAA ACCCCTTA	88	7806	7823	3-10-5	750
599231	2572	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGA AACCCCTT	83	7807	7824	3-10-5	751
599232	2573	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGG AAACCCCT	89	7808	7825	3-10-5	752
599233	2574	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAG GAAACCCC	83	7809	7826	3-10-5	753
599234	2575	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCA GGAAACCC	88	7810	7827	3-10-5	754
599235	2576	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGC AGGAAACC	91	7811	7828	3-10-5	755
599236	2577	2594	Экзон 18	CCCTGTCCAG CAGGAAAC	90	7812	7829	3-10-5	756
599237	2578	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCA	34	7813	7830	3-10-5	757

				GCAGGAAA					
599238	2580	2597	Экзон 18	CGCCCTGTC CAGCAGGA	14	7815	7832	3-10-5	758
599239	2581	2598	Экзон 18	ACGCCCCTGT CCAGCAGG	10	7816	7833	3-10-5	759
599240	2582	2599	Экзон 18	CACGCCCCTG TCCAGCAG	26	7817	7834	3-10-5	760
599241	2583	2600	Экзон 18	CCACGCCCCT GTCCAGCA	11	7818	7835	3-10-5	761
599242	2584	2601	Экзон 18	CCCACGCCCC TGTCCAGC	24	7819	7836	3-10-5	762
599243	2585	2602	Экзон 18	TCCCACGCCC CTGTCCAG	23	7820	7837	3-10-5	763
599244	2586	2603	Экзон 18	ATCCACGCC CCTGTCCA	29	7821	7838	3-10-5	764
599245	2587	2604	Экзон 18	AATCCCACGC CCCTGTCC	11	7822	7839	3-10-5	765
599246	2588	2605	Экзон 18	CAATCCCACG CCCCTGTC	0	7823	7840	3-10-5	766
599247	2589	2606	Экзон 18	TCAATCCCAC GCCCTGT	21	7824	7841	3-10-5	767
599248	2590	2607	Экзон 18	TTCAATCCCA CGCCCCTG	0	7825	7842	3-10-5	768
599249	2591	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCCT	9	7826	7843	3-10-5	769
599250	2592	2609	Экзон 18	AATTCAATCC CACGCCCC	4	7827	7844	3-10-5	770
599251	2593	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCCC	12	7828	7845	3-10-5	771
599252	2594	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCC	2	7829	7846	3-10-5	772
599253	2595	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGC	28	7830	7847	3-10-5	773
599254	2596	2613	Экзон 18	TTTTAATCA ATCCCACG	27	7831	7848	3-10-5	774
599255	2597	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCAC	38	7832	7849	3-10-5	775
599256	2598	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTC AATCCCA	36	7833	7850	3-10-5	776
599257	2599	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATT CAATCCC	48	7834	7851	3-10-5	777
599258	2600	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATCC	19	7835	7852	3-10-5	778
599259	2601	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATC	36	7836	7853	3-10-5	779
599260	2602	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAAT	58	7837	7854	3-10-5	780
599261	2603	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCAA	35	7838	7855	3-10-5	781
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTG TTTTAATCA	96	7839	7858	5-10-5	317
599262	2604	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTT TTAATCA	52	7839	7856	3-10-5	782
599263	2605	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGT TTTAATTC	66	7840	7857	3-10-5	783
599264	2606	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTG TTTTAATT	48	7841	7858	3-10-5	784
599265	2607	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCT GTTTTAAT	46	7842	7859	3-10-5	792
599205	2607	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCT GTTTTAAT	83	7842	7859	5-8-5	792

599266	2608	2625	Экзон 18	TTGTCGCAGC TGTTTTAA	76	7843	7860	3-10-5	793
599206	2608	2625	Экзон 18	TTGTCGCAGC TGTTTTAA	90	7843	7860	5-8-5	793
599267	2609	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAG CTGTTTTA	53	7844	7861	3-10-5	794
599207	2609	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAG CTGTTTTA	82	7844	7861	5-8-5	794
599268	2610	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCA GCTGTTTT	58	7845	7862	3-10-5	795
599208	2610	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCA GCTGTTTT	70	7845	7862	5-8-5	795
599269	2611	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTTCGC AGCTGTTT	38	n/a	n/a	3-10-5	796
599209	2611	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTTCGC AGCTGTTT	50	n/a	n/a	5-8-5	796
599270	2612	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTTGTTCGC AGCTGTT	46	n/a	n/a	3-10-5	797
599210	2612	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTTGTTCGC AGCTGTT	76	n/a	n/a	5-8-5	797
599271	2613	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTCG CAGCTGT	64	n/a	n/a	3-10-5	798
599211	2613	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTCG CAGCTGT	78	n/a	n/a	5-8-5	798
599272	2614	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTG	89	n/a	n/a	3-10-5	799
599212	2614	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTG	84	n/a	n/a	5-8-5	799

Таблица 17

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO: 2	Стоп -сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599511	2552	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCCT CA	38	7787	7806	6-8-6	410
599389	2553	2572	Экзон 18	TATAGAAAA CCCAAATCC TC	80	7788	7807	6-8-6	411
599390	2554	2573	Экзон 18	TTATAGAAA ACCCAAATC CT	92	7789	7808	6-8-6	412
599391	2555	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAAT CC	90	7790	7809	6-8-6	413
599392	2556	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAAA TC	87	7791	7810	6-8-6	414
599393	2557	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCAA AT	87	7792	7811	6-8-6	415
599394	2558	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCCAA	74	7793	7812	6-8-6	416

				A					
599395	2559	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCCA A	78	7794	7813	6-8-6	417
599396	2560	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACCC A	77	7795	7814	6-8-6	418
599397	2561	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAAC CC	89	7796	7815	6-8-6	419
599398	2562	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAAA CC	90	7797	7816	6-8-6	420
599399	2563	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAAA AC	91	7798	7817	6-8-6	421
599400	2564	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGAA AA	88	7799	7818	6-8-6	422
599401	2565	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAGA AA	85	7800	7819	6-8-6	423
599402	2566	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATAG AA	77	7801	7820	6-8-6	424
599403	2567	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTATAG A	85	7802	7821	6-8-6	425
599404	2568	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTATA G	90	7803	7822	6-8-6	426
599405	2569	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTTAT A	89	7804	7823	6-8-6	427
599406	2570	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCTT AT	72	7805	7824	6-8-6	428
599407	2571	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCCT TA	87	7806	7825	6-8-6	237
599408	2572	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCCC TT	87	7807	7826	6-8-6	429
599409	2573	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACCC CT	83	7808	7827	6-8-6	430
599410	2574	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAACC CC	88	7809	7828	6-8-6	431
599411	2575	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAAC CC	45	7810	7829	6-8-6	432
599412	2576	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCA GCAGGAAAC C	66	7811	7830	6-8-6	433
599413	2577	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCC AGCAGGAAA C	92	7812	7831	6-8-6	238
599414	2578	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTC CAGCAGGAA A	92	7813	7832	6-8-6	434

599415	2579	2598	Экзон 18	ACGCCCCCTG TCCAGCAGG AA	87	7814	7833	6-8-6	435
599416	2580	2599	Экзон 18	CACGCCCCCT GTCCAGCAG GA	91	7815	7834	6-8-6	436
599417	2581	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA GG	84	7816	7835	6-8-6	437
599357	2582	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA G	88	7817	7835	5-9-5	708
599418	2582	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC AG	85	7817	7836	6-8-6	438
599358	2583	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC A	86	7818	7836	5-9-5	709
599419	2583	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG CA	91	7818	7837	6-8-6	833
599359	2584	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG C	85	7819	7837	5-9-5	834
599420	2584	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCCA GC	91	7819	7838	6-8-6	440
599360	2585	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCCA G	89	7820	7838	5-9-5	711
599421	2585	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCCA G	87	7820	7839	6-8-6	441
599361	2586	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCCA	89	7821	7839	5-9-5	712
599422	2586	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCCTGTCC A	90	7821	7840	6-8-6	442
599362	2587	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCCTGTCC	94	7822	7840	5-9-5	713
599423	2587	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCCTGTC C	85	7822	7841	6-8-6	841
599363	2588	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCCTGTC	88	7823	7841	5-9-5	714
599424	2588	2607	Экзон 18	TTCAATCCCA CGCCCCCTGTC	88	7823	7842	6-8-6	444
599364	2589	2607	Экзон 18	TTCAATCCCA CGCCCCCTGT	88	7824	7842	5-9-5	715
599425	2589	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCCCTG T	68	7824	7843	6-8-6	445
599365	2590	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCCCTG	48	7825	7843	5-9-5	716
599426	2590	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC TG	55	7825	7844	6-8-6	446
599366	2591	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC T	28	7826	7844	5-9-5	717
599427	2591	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCCCC	13	7826	7845	6-8-6	849

				T					
599367	2592	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCCCC	21	7827	7845	5-9-5	718
599428	2592	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCCCC C	39	7827	7846	6-8-6	448
599368	2593	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCCCC	20	7828	7846	5-9-5	719
599429	2593	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGCC C	18	7828	7847	6-8-6	449
599369	2594	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGCC	78	7829	7847	5-9-5	720
599430	2594	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACGC C	24	7829	7848	6-8-6	450
599370	2595	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACGC	25	7830	7848	5-9-5	721
599431	2595	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCACG C	30	7830	7849	6-8-6	451
599371	2596	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCACG	84	7831	7849	5-9-5	722
599432	2596	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCCAC G	29	7831	7850	6-8-6	452
599372	2597	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCCAC	83	7832	7850	5-9-5	723
599373	2598	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCCCA	81	7833	7851	5-9-5	724
599374	2599	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATCCC	26	7834	7852	5-9-5	725
599375	2600	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATCC	26	7835	7853	5-9-5	726
599376	2601	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAATC	62	7836	7854	5-9-5	727
599377	2602	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCAAT	21	7837	7855	5-9-5	728
599378	2603	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTCAA	90	7838	7856	5-9-5	729
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	95	7839	7858	5-10-5	867
599379	2604	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTTAATTCA	88	7839	7857	5-9-5	730
599380	2605	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC	37	7840	7858	5-9-5	869
599381	2606	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAATT	33	7841	7859	5-9-5	732
599382	2607	2625	Экзон 18	TTGTTCGAG CTGTTTTAAT	81	7842	7860	5-9-5	733
599383	2608	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCA GCTGTTTTAA	54	7843	7861	5-9-5	734
599384	2609	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCA GCTGTTTTAA	85	7844	7862	5-9-5	873
599385	2610	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTTCG AGCTGTTTT	59	n/a	n/a	5-9-5	736
599386	2611	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTTCG CAGCTGTTT	81	n/a	n/a	5-9-5	737
599387	2612	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTGTT	80	n/a	n/a	5-9-5	738

599388	2613	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTG CGCAGCTGT	84	n/a	n/a	5-9-5	739

Пример 6: антисмысловое ингибирование фактора В комплемента (CFB) человека в клетках НерG2

Получали дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту фактора В комплемента (CFB) человека, и тестировали их на предмет действия на мРНК CFB *in vitro*. Культивированные клетки НерG2 с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали 1000 нМ антисмыслового олигонуклеотида с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Вновь полученные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже получали в виде дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидов. Длина дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидов составляла 16 нуклеозидов, при этом указанные нуклеозиды содержали либо МОЕ-модификацию сахара, либо сEt-модификацию сахара, либо дезокси-модификацию. В колонке «химическая структура» описаны модификации сахаров в каждом олигонуклеотиде. «k» означает сEt-модификацию сахара; «d» означает дезоксирибозу; и «е» означает МОЕ-модификацию.

«Сайт инициации» означает самый крайний нуклеозид с 5'-конца, на который нацелен гэммер, в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» означает самый крайний нуклеозид с 3'-конца, на который нацелен гэммер, в последовательности гена человека. Каждый гэммер, перечисленный в таблицах ниже, нацелен либо на мРНК CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 1 (номер доступа в GENBANK NM_001710.5), либо на геномную последовательность CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 2 (номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченная в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000), либо на обе. «n/a» означает, что антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на данную конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

Таблица 18

Ингибирование мРНК CFB дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами, нацеленными на
SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп -сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599513	2551	2566	Экзон 18	AAACCCAAATCCT CAT	11	7786	7801	ekkeekkdddd ddkk	557
599514	2553	2568	Экзон 18	GAAAACCCAAAT CCTC	13	7788	7803	ekkeekkdddd ddkk	801
599515	2555	2570	Экзон 18	TAGAAAACCCAA ATCC	54	7790	7805	ekkeekkdddd ddkk	559
599516	2559	2574	Экзон 18	CTTATAGAAAACC CAA	16	7794	7809	ekkeekkdddd ddkk	561
599517	2560	2575	Экзон 18	CCTTATAGAAAAC CCA	29	7795	7810	ekkeekkdddd ddkk	562
599518	2561	2576	Экзон 18	CCCTTATAGAAAA CCC	55	7796	7811	ekkeekkdddd ddkk	563
599519	2562	2577	Экзон 18	CCCCTTATAGAAA ACC	31	7797	7812	ekkeekkdddd ddkk	564
599520	2563	2578	Экзон 18	ACCCCTTATAGAA AAC	14	7798	7813	ekkeekkdddd ddkk	565
599521	2564	2579	Экзон 18	AACCCCTTATAGA AAA	9	7799	7814	ekkeekkdddd ddkk	566
599522	2565	2580	Экзон 18	AAACCCCTTATAG AAA	8	7800	7815	ekkeekkdddd ddkk	567
599523	2566	2581	Экзон 18	GAAACCCCTTATA GAA	6	7801	7816	ekkeekkdddd ddkk	568
599524	2567	2582	Экзон 18	GGAAACCCCTTAT AGA	14	7802	7817	ekkeekkdddd ddkk	569
599525	2568	2583	Экзон 18	AGGAAACCCCTT ATAG	6	7803	7818	ekkeekkdddd ddkk	570
599526	2569	2584	Экзон 18	CAGGAAACCCCTT ATA	16	7804	7819	ekkeekkdddd ddkk	571
599527	2570	2585	Экзон 18	GCAGGAAACCCC TTAT	0	7805	7820	ekkeekkdddd ddkk	572
599528	2571	2586	Экзон 18	AGCAGGAAACCC CTTA	6	7806	7821	ekkeekkdddd ddkk	573
599529	2572	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAACC CCTT	6	7807	7822	ekkeekkdddd ddkk	574
599530	2574	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGAAA CCCC	29	7809	7824	ekkeekkdddd ddkk	576
599531	2575	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAA ACCC	64	7810	7825	ekkeekkdddd ddkk	577
599532	2576	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAGGA AACC	43	7811	7826	ekkeekkdddd ddkk	578
599533	2577	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCAGG AAAC	25	7812	7827	ekkeekkdddd ddkk	820
599534	2578	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGCAGG AAA	12	7813	7828	ekkeekkdddd ddkk	580
599535	2580	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCAGCA GGA	16	7815	7830	ekkeekkdddd ddkk	582
599536	2582	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTCCAG CAG	27	7817	7832	ekkeekkdddd ddkk	584
599537	2583	2598	Экзон 18	ACGCCCCTGTCCA GCA	35	7818	7833	ekkeekkdddd ddkk	585
599538	2584	2599	Экзон 18	CACGCCCCTGTCC AGC	26	7819	7834	ekkeekkdddd ddkk	586

599539	2585	2600	Экзон 18	CCACGCCCCTGTC CAG	33	7820	7835	ekkeekkdddd ddkk	587
599540	2586	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCTGT CCA	27	7821	7836	ekkeekkdddd ddkk	588
599541	2587	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCTG TCC	52	7822	7837	ekkeekkdddd ddkk	589
599542	2588	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCCT GTC	16	7823	7838	ekkeekkdddd ddkk	590
599543	2589	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCCC TGT	19	7824	7839	ekkeekkdddd ddkk	591
599544	2590	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCC CTG	33	7825	7840	ekkeekkdddd ddkk	831
599545	2591	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCC CCT	24	7826	7841	ekkeekkdddd ddkk	593
599546	2592	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGC CCC	54	7827	7842	ekkeekkdddd ddkk	594
599547	2593	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACG CCC	87	7828	7843	ekkeekkdddd ddkk	595
599548	2594	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCAC GCC	79	7829	7844	ekkeekkdddd ddkk	596
599549	2595	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCA CGC	62	7830	7845	ekkeekkdddd ddkk	597
599550	2596	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCC ACG	52	7831	7846	ekkeekkdddd ddkk	598
599551	2597	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCC CAC	27	7832	7847	ekkeekkdddd ddkk	599
599577	2597	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATC CCAC	90	7832	7848	eeekkkdddddd kkeee	662
599552	2598	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATC CCA	92	7833	7848	ekkeekkdddd ddkk	600
599578	2598	2614	Экзон 18	GTTTTAATTCAAT CCCA	88	7833	7849	eeekkkdddddd kkeee	663
599553	2599	2614	Экзон 18	GTTTTAATTCAAT CCC	91	7834	7849	ekkeekkdddd ddkk	601
599579	2599	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTCAA TCCC	79	7834	7850	eeekkkdddddd kkeee	664
599554	2600	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTCAA TCC	90	7835	7850	ekkeekkdddd ddkk	602
599580	2600	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATTCA ATCC	79	7835	7851	eeekkkdddddd kkeee	665
599555	2601	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATTCA ATC	79	7836	7851	ekkeekkdddd ddkk	846
599581	2601	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAATTC AATC	90	7836	7852	eeekkkdddddd kkeee	666
599556	2602	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAATTC AAT	47	7837	7852	ekkeekkdddd ddkk	604
599582	2602	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAAT	89	7837	7853	eeekkkdddddd kkeee	849
599557	2603	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAA	67	7838	7853	ekkeekkdddd ddkk	850
599583	2603	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTTAAT TCAA	49	7838	7854	eeekkkdddddd kkeee	668
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAATTCA	78	7839	7858	eeeeeddddddd ddeeee	317
599558	2604	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTTAAT TCA	80	7839	7854	ekkeekkdddd ddkk	606
599584	2604	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTTAA TTCA	66	7839	7855	eeekkkdddddd kkeee	669
599559	2605	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTTAA TTC	38	7840	7855	ekkeekkdddd ddkk	607
599585	2605	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTTA	80	7840	7856	eeekkkdddddd	670

				ATTC				kkeee	
599560	2606	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTTA ATT	16	7841	7856	ekkeekkkddddd ddkk	608
599586	2606	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTT AATT	78	7841	7857	eeekkkddddd kkeee	671
599561	2607	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTT AAT	58	7842	7857	ekkeekkkddddd ddkk	609
599587	2607	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAAT	81	7842	7858	eeekkkddddd kkeee	672
588860	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAA	92	7843	7858	eeekkkddddd dkke	610
599562	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAA	78	7843	7858	ekkeekkkddddd ddkk	610
599588	2608	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTT TTAA	81	7843	7859	eeekkkddddd kkeee	673
599563	2609	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTT TTA	86	7844	7859	ekkeekkkddddd ddkk	611
599589	2609	2625	Экзон 18	TTGTGTCAGCTGT TTTA	75	7844	7860	eeekkkddddd kkeee	674
599564	2610	2625	Экзон 18	TTGTGTCAGCTGT TTT	75	7845	7860	ekkeekkkddddd ddkk	612
599590	2610	2626	Экзон 18	GTTGTGTCAGCTG TTTT	88	7845	7861	eeekkkddddd kkeee	675
599565	2611	2626	Экзон 18	GTTGTGTCAGCTG TTT	65	7846	7861	ekkeekkkddddd ddkk	613
599591	2611	2627	Экзон 18	TGTTGTGTCAGCT GTTT	94	7846	7862	eeekkkddddd kkeee	676
599566	2612	2627	Экзон 18	TGTTGTGTCAGCT GTT	72	7847	7862	ekkeekkkddddd ddkk	614
599592	2612	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTGTCAGC TGTT	90	n/a	n/a	eeekkkddddd kkeee	677
599567	2613	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTGTCAGC TGT	82	n/a	n/a	ekkeekkkddddd ddkk	615
599593	2613	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTGTCAG CTGT	95	n/a	n/a	eeekkkddddd kkeee	678
599568	2614	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTGTCAG CTG	92	n/a	n/a	ekkeekkkddddd ddkk	616
599594	2614	2630	Экзон 18 / Repeat	TTTTGTTGTGCA GCTG	86	n/a	n/a	eeekkkddddd kkeee	679
599569	2615	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTGCA GCT	89	n/a	n/a	ekkeekkkddddd ddkk	617
599595	2615	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTGCG AGCT	76	n/a	n/a	eeekkkddddd kkeee	680
599570	2616	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTGCG AGC	95	n/a	n/a	ekkeekkkddddd ddkk	618

Пример 7: антисмысловое ингибирование фактора В комплемента (CFB) человека в клетках НерG2

Получали дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту фактора В комплемента (CFB) человека, и тестировали их на предмет действия на мРНК CFB *in vitro*. Указанные антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов со схожими условиями культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Культивированные клетки НерG2 с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали

500 нМ антисмыслового олигонуклеотида с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК.

- 5 Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Вновь полученные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблицах ниже получали в виде дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидов или в виде МОЕ-гэпмеров 5-8-5,
10 МОЕ-гэпмеров 5-9-5, МОЕ-гэпмеров 5-10-5, МОЕ-гэпмеров 6-7-6, МОЕ-гэпмеров 3-10-5 или МОЕ-гэпмеров 6-8-6.

Длина дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидов составляла 16 нуклеозидов, при этом указанные нуклеозиды содержали либо МОЕ-модификацию сахара, либо сEt-модификацию сахара, либо дезокси-модификацию. В колонке «химическая структура»
15 описаны модификации сахаров в каждом олигонуклеотиде. «k» означает сEt-модификацию сахара; «d» означает дезоксирибозу; и «e» означает МОЕ-модификацию.

Длина МОЕ-гэпмеров 5-8-5 составляла 18 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал восемь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять
20 нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 5-9-5 составляла 19 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал девять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 5-10-5 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован
25 сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал пять нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 3-10-5 составляла 18 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал десять 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, содержащими три и пять нуклеозидов соответственно. Длина МОЕ-гэпмеров 6-7-6 составляла 19 нуклеозидов, при
30 этом центральный гэп-сегмент содержал семь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал шесть нуклеозидов. Длина МОЕ-гэпмеров 6-8-6 составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал восемь 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован сегментами-крыльями в 5'-направлении и 3'-направлении, каждый из которых содержал
35 шесть нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-крыле и каждый нуклеозид в 3'-

сегменте-крыле содержал 2'-МОЕ-модификацию. Межнуклеозидные связи на протяжении каждого гэмпера представляли собой фосфоротиоатные (P=S) связи. Все остатки цитозина на протяжении каждого гэмпера представляли собой 5-метилцитозины.

Сайт инициации» означает самый крайний нуклеозид с 5'-конца, на который нацелен гэмпер, в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» означает самый крайний нуклеозид с 3'-конца, на который нацелен гэмпер, в последовательности гена человека. Каждый гэмпер, перечисленный в таблицах ниже, нацелен либо на мРНК CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 1 (номер доступа в GENBANK NM_001710.5), либо на геномную последовательность CFB человека, обозначаемую в настоящем описании SEQ ID NO: 2 (номер доступа в GENBANK NT_007592.15, укороченная в пределах нуклеотидов 31852000 - 31861000), либо на обе. «п/а» означает, что антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на данную конкретную последовательность гена со 100% комплементарностью.

15

Таблица 19

Ингибирование мРНК CFB дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициации SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингибирования	Сайт инициации SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
601152	2551	2566	Экзон 18	AAACCCAAATCCT CAT	22	7786	7801	eekkkddddd kkee	557
601218	2551	2566	Экзон 18	AAACCCAAATCCT CAT	21	7786	7801	ekkkddddd dkeee	557
601153	2552	2567	Экзон 18	AAAACCCAAATCC TCA	27	7787	7802	eekkkddddd kkee	800
601219	2552	2567	Экзон 18	AAAACCCAAATCC TCA	19	7787	7802	ekkkddddd dkeee	800
601154	2553	2568	Экзон 18	GAAAACCCAAATC CTC	23	7788	7803	eekkkddddd kkee	558
601220	2553	2568	Экзон 18	GAAAACCCAAATC CTC	24	7788	7803	ekkkddddd dkeee	558
601155	2554	2569	Экзон 18	AGAAAACCCAAAT CCT	20	7789	7804	eekkkddddd kkee	801
601221	2554	2569	Экзон 18	AGAAAACCCAAAT CCT	0	7789	7804	ekkkddddd dkeee	801
601156	2555	2570	Экзон 18	TAGAAAACCCAAA TCC	11	7790	7805	eekkkddddd kkee	559
601222	2555	2570	Экзон 18	TAGAAAACCCAAA TCC	23	7790	7805	ekkkddddd dkeee	559
601157	2556	2571	Экзон 18	ATAGAAAACCCAA ATC	9	7791	7806	eekkkddddd kkee	560
601223	2556	2571	Экзон 18	ATAGAAAACCCAA ATC	0	7791	7806	ekkkddddd dkeee	560
601158	2557	2572	Экзон 18	TATAGAAAACCCA	0	7792	7807	eekkkddddd	802

				AAT				kkee	
601224	2557	2572	Экзон 18	TATAGAAAACCCA AAT	0	7792	7807	ekkkddddddd dkeee	802
601159	2558	2573	Экзон 18	TTATAGAAAACCC AAA	2	7793	7808	eekkkddddddd kkee	803
601225	2558	2573	Экзон 18	TTATAGAAAACCC AAA	0	7793	7808	ekkkddddddd dkeee	803
601160	2559	2574	Экзон 18	CTTATAGAAAACC CAA	0	7794	7809	eekkkddddddd kkee	561
601226	2559	2574	Экзон 18	CTTATAGAAAACC CAA	0	7794	7809	ekkkddddddd dkeee	561
601161	2560	2575	Экзон 18	CCTTATAGAAAAC CCA	1	7795	7810	eekkkddddddd kkee	562
601227	2560	2575	Экзон 18	CCTTATAGAAAAC CCA	14	7795	7810	ekkkddddddd dkeee	562
601162	2561	2576	Экзон 18	CCCTTATAGAAAA CCC	9	7796	7811	eekkkddddddd kkee	563
601228	2561	2576	Экзон 18	CCCTTATAGAAAA CCC	9	7796	7811	ekkkddddddd dkeee	563
601163	2562	2577	Экзон 18	CCCCTTATAGAAA ACC	0	7797	7812	eekkkddddddd kkee	564
601164	2563	2578	Экзон 18	ACCCCTTATAGAA AAC	3	7798	7813	eekkkddddddd kkee	565
601165	2564	2579	Экзон 18	AACCCCTTATAGA AAA	0	7799	7814	eekkkddddddd kkee	566
601166	2565	2580	Экзон 18	AAACCCCTTATAG AAA	0	7800	7815	eekkkddddddd kkee	567
601167	2566	2581	Экзон 18	GAAACCCCTTATA GAA	0	7801	7816	eekkkddddddd kkee	568
601168	2567	2582	Экзон 18	GGAAACCCCTTAT AGA	0	7802	7817	eekkkddddddd kkee	569
601169	2568	2583	Экзон 18	AGGAAACCCCTTA TAG	0	7803	7818	eekkkddddddd kkee	570
601170	2569	2584	Экзон 18	CAGGAAACCCCTT ATA	10	7804	7819	eekkkddddddd kkee	571
601171	2570	2585	Экзон 18	GCAGGAAACCCCT TAT	9	7805	7820	eekkkddddddd kkee	572
601172	2571	2586	Экзон 18	AGCAGGAAACCCC TTA	15	7806	7821	eekkkddddddd kkee	573
601173	2572	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAACCC CTT	29	7807	7822	eekkkddddddd kkee	574
601174	2573	2588	Экзон 18	CCAGCAGGAAACC CCT	25	7808	7823	eekkkddddddd kkee	575
601175	2574	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGAAAC CCC	15	7809	7824	eekkkddddddd kkee	576
601176	2575	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAAA CCC	18	7810	7825	eekkkddddddd kkee	577
601177	2576	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAGGAA ACC	10	7811	7826	eekkkddddddd kkee	578
601178	2577	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCAGGA AAC	11	7812	7827	eekkkddddddd kkee	579
601179	2578	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGCAGG AAA	19	7813	7828	eekkkddddddd kkee	580
601180	2579	2594	Экзон 18	CCCTGTCCAGCAG GAA	7	7814	7829	eekkkddddddd kkee	581
601181	2580	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCAGCA GGA	3	7815	7830	eekkkddddddd kkee	582
601182	2581	2596	Экзон 18	GCCCCGTGTCCAGC AGG	0	7816	7831	eekkkddddddd kkee	583
601183	2582	2597	Экзон 18	CGCCCCGTGTCCAG CAG	4	7817	7832	eekkkddddddd kkee	584

601184	2583	2598	Экзон 18	ACGCCCCTGTCCA GCA	14	7818	7833	eekkkkkkkkk kkee	585
601185	2584	2599	Экзон 18	CACGCCCCTGTCC AGC	26	7819	7834	eekkkkkkkkk kkee	586
601186	2585	2600	Экзон 18	CCACGCCCCTGTC CAG	8	7820	7835	eekkkkkkkkk kkee	587
601187	2586	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCTGT CCA	18	7821	7836	eekkkkkkkkk kkee	588
601188	2587	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCTG TCC	20	7822	7837	eekkkkkkkkk kkee	589
601189	2588	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCC GTC	12	7823	7838	eekkkkkkkkk kkee	590
601190	2589	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCCC TGT	33	7824	7839	eekkkkkkkkk kkee	591
601191	2590	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCC CTG	52	7825	7840	eekkkkkkkkk kkee	592
601192	2591	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCC CCT	46	7826	7841	eekkkkkkkkk kkee	593
601193	2592	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGC CCC	30	7827	7842	eekkkkkkkkk kkee	594
601194	2593	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACG CCC	41	7828	7843	eekkkkkkkkk kkee	595
601195	2594	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCAC GCC	40	7829	7844	eekkkkkkkkk kkee	596
601196	2595	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCA CGC	71	7830	7845	eekkkkkkkkk kkee	597
601197	2596	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCC ACG	42	7831	7846	eekkkkkkkkk kkee	598
601198	2597	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCCC AC	63	7832	7847	eekkkkkkkkk kkee	599
601199	2598	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATCC CA	51	7833	7848	eekkkkkkkkk kkee	600
601200	2599	2614	Экзон 18	GTTTAAATTCAATC CC	65	7834	7849	eekkkkkkkkk kkee	601
601201	2600	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTCAAT CC	49	7835	7850	eekkkkkkkkk kkee	602
601202	2601	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATTCAA TC	33	7836	7851	eekkkkkkkkk kkee	603
601203	2602	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAATTCA AT	63	7837	7852	eekkkkkkkkk kkee	604
601204	2603	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATTC AA	69	7838	7853	eekkkkkkkkk kkee	605
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAATTCA	73	7839	7858	eeeeeddddd dddeeee	317
601205	2604	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTTAATT CA	51	7839	7854	eekkkkkkkkk kkee	606
601206	2605	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTTAA TTC	43	7840	7855	eekkkkkkkkk kkee	607
601207	2606	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTTA ATT	52	7841	7856	eekkkkkkkkk kkee	608
601208	2607	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTT AAT	61	7842	7857	eekkkkkkkkk kkee	609
588860	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAA	75	7843	7858	eekkkkkkkkk dkke	610
601209	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAA	73	7843	7858	eekkkkkkkkk kkee	610
601210	2609	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTT TTA	80	7844	7859	eekkkkkkkkk kkee	611
601211	2610	2625	Экзон 18	TTGTTCGCAGCTGT TTT	64	7845	7860	eekkkkkkkkk kkee	612
601212	2611	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAGCTG	86	7846	7861	eekkkkkkkkk	613

				TTT				kkee	
601213	2612	2627	Экзон 18	TGTTGTCGCAGCT GTT	87	7847	7862	eekkkddddd kkee	614
601214	2613	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTCGCAGC TGT	84	n/a	n/a	eekkkddddd kkee	615
601215	2614	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTCGCAG CTG	78	n/a	n/a	eekkkddddd kkee	616
601216	2615	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTCGCAG CT	73	n/a	n/a	eekkkddddd kkee	617
601217	2616	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTCGCA GC	66	n/a	n/a	eekkkddddd kkee	618

Таблица 20

Ингибирование мРНК CFB дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами, нацеленными на
SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп -сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
601284	2551	2566	Экзон 18	AAACCCAAATCCT CAT	8	7786	7801	ekkkddddd kkee	557
601285	2552	2567	Экзон 18	AAAACCCAAATCC TCA	15	7787	7802	ekkkddddd kkee	800
601286	2553	2568	Экзон 18	GAACCCAAATC CTC	21	7788	7803	ekkkddddd kkee	558
601287	2554	2569	Экзон 18	AGAAAACCCAAAT CCT	9	7789	7804	ekkkddddd kkee	801
601288	2555	2570	Экзон 18	TAGAAAACCCAAA TCC	0	7790	7805	ekkkddddd kkee	559
601289	2556	2571	Экзон 18	ATAGAAAACCCAA ATC	40	7791	7806	ekkkddddd kkee	560
601290	2557	2572	Экзон 18	TATAGAAAACCCA AAT	16	7792	7807	ekkkddddd kkee	802
601291	2558	2573	Экзон 18	TTATAGAAAACCC AAA	15	7793	7808	ekkkddddd kkee	803
601292	2559	2574	Экзон 18	CTTATAGAAAACC CAA	5	7794	7809	ekkkddddd kkee	561
601293	2560	2575	Экзон 18	CCTTATAGAAAAC CCA	15	7795	7810	ekkkddddd kkee	562
601294	2561	2576	Экзон 18	CCCTTATAGAAA CCC	3	7796	7811	ekkkddddd kkee	563
601229	2562	2577	Экзон 18	CCCCTTATAGAAA ACC	15	7797	7812	ekkkddddd dkee	564
601295	2562	2577	Экзон 18	CCCCTTATAGAAA ACC	5	7797	7812	ekkkddddd kkee	564
601230	2563	2578	Экзон 18	ACCCCTTATAGAA AAC	14	7798	7813	ekkkddddd dkee	565
601296	2563	2578	Экзон 18	ACCCCTTATAGAA AAC	0	7798	7813	ekkkddddd kkee	565
601231	2564	2579	Экзон 18	AACCCCTTATAGA AAA	14	7799	7814	ekkkddddd dkee	566
601297	2564	2579	Экзон 18	AACCCCTTATAGA AAA	14	7799	7814	ekkkddddd kkee	566
601232	2565	2580	Экзон 18	AAACCCCTTATAG AAA	15	7800	7815	ekkkddddd dkee	567

601298	2565	2580	Экзон 18	AAACCCCTTATAG AAA	7	7800	7815	ekkkddddd kkee	567
601233	2566	2581	Экзон 18	GAAACCCCTTATA GAA	0	7801	7816	ekkkddddd dkee	568
601299	2566	2581	Экзон 18	GAAACCCCTTATA GAA	0	7801	7816	ekkkddddd kkee	568
601234	2567	2582	Экзон 18	GGAAACCCCTTAT AGA	0	7802	7817	ekkkddddd dkee	569
601300	2567	2582	Экзон 18	GGAAACCCCTTAT AGA	9	7802	7817	ekkkddddd kkee	569
601235	2568	2583	Экзон 18	AGGAAACCCCTTA TAG	3	7803	7818	ekkkddddd dkee	570
601301	2568	2583	Экзон 18	AGGAAACCCCTTA TAG	14	7803	7818	ekkkddddd kkee	570
601236	2569	2584	Экзон 18	CAGGAAACCCCTT ATA	0	7804	7819	ekkkddddd dkee	571
601302	2569	2584	Экзон 18	CAGGAAACCCCTT ATA	0	7804	7819	ekkkddddd kkee	571
601237	2570	2585	Экзон 18	GCAGGAAACCCCT TAT	16	7805	7820	ekkkddddd dkee	572
601303	2570	2585	Экзон 18	GCAGGAAACCCCT TAT	16	7805	7820	ekkkddddd kkee	572
601238	2571	2586	Экзон 18	AGCAGGAAACCCC TTA	11	7806	7821	ekkkddddd dkee	573
601304	2571	2586	Экзон 18	AGCAGGAAACCCC TTA	10	7806	7821	ekkkddddd kkee	573
601239	2572	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAACCC CTT	21	7807	7822	ekkkddddd dkee	574
601305	2572	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAACCC CTT	7	7807	7822	ekkkddddd kkee	574
601240	2573	2588	Экзон 18	CCAGCAGGAAACC CCT	6	7808	7823	ekkkddddd dkee	575
601241	2574	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGAAAC CCC	10	7809	7824	ekkkddddd dkee	576
601242	2575	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAAA CCC	19	7810	7825	ekkkddddd dkee	577
601243	2576	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAGGAA ACC	10	7811	7826	ekkkddddd dkee	578
601244	2577	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCAGGA AAC	28	7812	7827	ekkkddddd dkee	579
601245	2578	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGCAGG AAA	5	7813	7828	ekkkddddd dkee	580
601246	2579	2594	Экзон 18	CCCTGTCCAGCAG GAA	18	7814	7829	ekkkddddd dkee	581
601247	2580	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCAGCA GGA	4	7815	7830	ekkkddddd dkee	582
601248	2581	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCCAGC AGG	6	7816	7831	ekkkddddd dkee	583
601249	2582	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTCCAG CAG	18	7817	7832	ekkkddddd dkee	584
601250	2583	2598	Экзон 18	ACGCCCCTGTCCA GCA	26	7818	7833	ekkkddddd dkee	585
601251	2584	2599	Экзон 18	CACGCCCCTGTCC AGC	27	7819	7834	ekkkddddd dkee	586
601252	2585	2600	Экзон 18	CCACGCCCCTGTC CAG	21	7820	7835	ekkkddddd dkee	587
601253	2586	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCTGT CCA	0	7821	7836	ekkkddddd dkee	588
601254	2587	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCTG TCC	31	7822	7837	ekkkddddd dkee	589
601255	2588	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCCT	3	7823	7838	ekkkddddd	590

				GTC				dkeee	
601256	2589	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCC TGT	21	7824	7839	ekkkdddddd dkeee	591
601257	2590	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCC CTG	47	7825	7840	ekkkdddddd dkeee	592
601258	2591	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCC CCT	48	7826	7841	ekkkdddddd dkeee	593
601259	2592	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGC CCC	38	7827	7842	ekkkdddddd dkeee	594
601260	2593	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACG CCC	33	7828	7843	ekkkdddddd dkeee	595
601261	2594	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCAC GCC	17	7829	7844	ekkkdddddd dkeee	596
601262	2595	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCA CGC	40	7830	7845	ekkkdddddd dkeee	597
601263	2596	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCC ACG	31	7831	7846	ekkkdddddd dkeee	598
601264	2597	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCCC AC	72	7832	7847	ekkkdddddd dkeee	599
601265	2598	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATCC CA	48	7833	7848	ekkkdddddd dkeee	600
601266	2599	2614	Экзон 18	GTTTCAATTCAATC CC	64	7834	7849	ekkkdddddd dkeee	601
601267	2600	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTCAAT CC	43	7835	7850	ekkkdddddd dkeee	602
601268	2601	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATTCAA TC	44	7836	7851	ekkkdddddd dkeee	603
601269	2602	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAATTCA AT	66	7837	7852	ekkkdddddd dkeee	604
601270	2603	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATTC AA	47	7838	7853	ekkkdddddd dkeee	605
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAATTCA	3	7839	7858	eeeeeddddd dddeeeee	317
601271	2604	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTTAATT CA	26	7839	7854	ekkkdddddd dkeee	606
601272	2605	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTTAA TTC	33	7840	7855	ekkkdddddd dkeee	607
601273	2606	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTTA ATT	34	7841	7856	ekkkdddddd dkeee	608
601274	2607	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTT AAT	39	7842	7857	ekkkdddddd dkeee	609
588860	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAA	72	7843	7858	ekkkdddddd ddkke	610
601275	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAA	65	7843	7858	ekkkdddddd dkeee	610
601276	2609	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTT TTA	65	7844	7859	ekkkdddddd dkeee	611
601277	2610	2625	Экзон 18	TTGTTCGCAGCTG TTT	51	7845	7860	ekkkdddddd dkeee	612
601278	2611	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAGCT TTT	78	7846	7861	ekkkdddddd dkeee	613
601279	2612	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCAGCT GTT	79	7847	7862	ekkkdddddd dkeee	614
601280	2613	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTTCGCAG TGT	70	n/a	n/a	ekkkdddddd dkeee	615
601281	2614	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTTCGCAG CTG	78	n/a	n/a	ekkkdddddd dkeee	616
601282	2615	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTCGCAG CT	68	n/a	n/a	ekkkdddddd dkeee	617
601283	2616	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTTCGCAG GC	61	n/a	n/a	ekkkdddddd dkeee	618

Таблица 21

Ингибирование мРНК CFB дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами, нацеленными на
SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп -сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
601306	2573	2588	Экзон 18	CCAGCAGGAAACC CCT	22	7808	7823	ekkkkkkkkk kkee	575
601307	2574	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGAAAC CCC	22	7809	7824	ekkkkkkkkk kkee	576
601308	2575	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAAA CCC	33	7810	7825	ekkkkkkkkk kkee	577
601309	2576	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAGGAA ACC	33	7811	7826	ekkkkkkkkk kkee	578
601310	2577	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCAGGA AAC	28	7812	7827	ekkkkkkkkk kkee	579
601311	2578	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGCAGG AAA	33	7813	7828	ekkkkkkkkk kkee	580
601312	2579	2594	Экзон 18	CCCTGTCCAGCAG GAA	13	7814	7829	ekkkkkkkkk kkee	581
601313	2580	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCAGCA GGA	32	7815	7830	ekkkkkkkkk kkee	582
601314	2581	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCCAGC AGG	0	7816	7831	ekkkkkkkkk kkee	583
601315	2582	2597	Экзон 18	CGCCCCTGTCCAG CAG	36	7817	7832	ekkkkkkkkk kkee	584
601316	2583	2598	Экзон 18	ACGCCCCTGTCCA GCA	39	7818	7833	ekkkkkkkkk kkee	585
601317	2584	2599	Экзон 18	CACGCCCCTGTCC AGC	33	7819	7834	ekkkkkkkkk kkee	586
601356	2584	2599	Экзон 18	CACGCCCCTGTCC AGC	27	7819	7834	kkkkkkkkkk keee	586
601318	2585	2600	Экзон 18	CCACGCCCCTGTC CAG	35	7820	7835	ekkkkkkkkk kkee	587
601357	2585	2600	Экзон 18	CCACGCCCCTGTC CAG	26	7820	7835	kkkkkkkkkk keee	587
601319	2586	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCTGT CCA	33	7821	7836	ekkkkkkkkk kkee	588
601358	2586	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCTGT CCA	26	7821	7836	kkkkkkkkkk keee	588
601320	2587	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCTGT CC	25	7822	7837	ekkkkkkkkk kkee	589
601359	2587	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCTGT CC	23	7822	7837	kkkkkkkkkk keee	589
601321	2588	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCCT GTC	50	7823	7838	ekkkkkkkkk kkee	590
601360	2588	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCCT GTC	33	7823	7838	kkkkkkkkkk keee	590
601322	2589	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCCC TGT	52	7824	7839	ekkkkkkkkk kkee	591
601361	2589	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCCC TGT	48	7824	7839	kkkkkkkkkk keee	591
601323	2590	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCC CTG	67	7825	7840	ekkkkkkkkk kkee	592

601362	2590	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCC CTG	51	7825	7840	kkkddddddd keeee	592
601324	2591	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCC CCT	42	7826	7841	ekkddddddd kkee	593
601363	2591	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCC CCT	42	7826	7841	kkkddddddd keeee	593
601325	2592	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGC CCC	52	7827	7842	ekkddddddd kkee	594
601364	2592	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGC CCC	48	7827	7842	kkkddddddd keeee	594
601326	2593	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACG CCC	27	7828	7843	ekkddddddd kkee	595
601365	2593	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACG CCC	36	7828	7843	kkkddddddd keeee	595
601327	2594	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCAC GCC	66	7829	7844	ekkddddddd kkee	596
601366	2594	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCAC GCC	49	7829	7844	kkkddddddd keeee	596
601328	2595	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCA CGC	55	7830	7845	ekkddddddd kkee	597
601367	2595	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCA CGC	57	7830	7845	kkkddddddd keeee	597
601329	2596	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCCA CG	69	7831	7846	ekkddddddd kkee	598
601368	2596	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCCA CG	68	7831	7846	kkkddddddd keeee	598
601330	2597	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCCC AC	58	7832	7847	ekkddddddd kkee	599
601369	2597	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCCC AC	65	7832	7847	kkkddddddd keeee	599
601331	2598	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATCC CA	45	7833	7848	ekkddddddd kkee	600
601370	2598	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATCC CA	42	7833	7848	kkkddddddd keeee	600
601332	2599	2614	Экзон 18	GTTTAAATTCAATC CC	84	7834	7849	ekkddddddd kkee	601
601371	2599	2614	Экзон 18	GTTTAAATTCAATC CC	79	7834	7849	kkkddddddd keeee	601
601333	2600	2615	Экзон 18	TGTTTAAATTCAAT CC	61	7835	7850	ekkddddddd kkee	602
601372	2600	2615	Экзон 18	TGTTTAAATTCAAT CC	71	7835	7850	kkkddddddd keeee	602
601334	2601	2616	Экзон 18	CTGTTTAAATTCAA TC	61	7836	7851	ekkddddddd kkee	603
601373	2601	2616	Экзон 18	CTGTTTAAATTCAA TC	57	7836	7851	kkkddddddd keeee	603
601335	2602	2617	Экзон 18	GCTGTTTAAATTCA AT	73	7837	7852	ekkddddddd kkee	604
601374	2602	2617	Экзон 18	GCTGTTTAAATTCA AT	66	7837	7852	kkkddddddd keeee	604
601336	2603	2618	Экзон 18	AGCTGTTTAAATTC AA	64	7838	7853	ekkddddddd kkee	605
601375	2603	2618	Экзон 18	AGCTGTTTAAATTC AA	61	7838	7853	kkkddddddd keeee	605
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTTT AATTCA	66	7839	7858	eeeeeddddd dddeeee	317
601337	2604	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTAAATT CA	53	7839	7854	ekkddddddd kkee	606
601376	2604	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTAAATT CA	39	7839	7854	kkkddddddd keeee	606
601338	2605	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTAAAT	67	7840	7855	ekkddddddd	607

				TC				kkeee	
601377	2605	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTAAAT TC	67	7840	7855	kkkddddddd keeee	607
601339	2606	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTAA ATT	63	7841	7856	ekkddddddd kkeee	608
601378	2606	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTAA ATT	60	7841	7856	kkkddddddd keeee	608
601340	2607	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTAA AT	40	7842	7857	ekkddddddd kkeee	609
601379	2607	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTAA AT	36	7842	7857	kkkddddddd keeee	609
588860	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTTT AA	84	7843	7858	eekddddddd ddkke	610
601341	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTTT AA	74	7843	7858	ekkddddddd kkeee	610
601380	2608	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTTT AA	78	7843	7858	kkkddddddd keeee	610
601342	2609	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTTT TA	68	7844	7859	ekkddddddd kkeee	611
601381	2609	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTTT TA	66	7844	7859	kkkddddddd keeee	611
601343	2610	2625	Экзон 18	TTGTTCGCAGCTGT TT	71	7845	7860	ekkddddddd kkeee	612
601382	2610	2625	Экзон 18	TTGTTCGCAGCTGT TT	84	7845	7860	kkkddddddd keeee	612
601344	2611	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAGCTG TTT	87	7846	7861	ekkddddddd kkeee	613
601383	2611	2626	Экзон 18	GTTGTTCGCAGCTG TTT	85	7846	7861	kkkddddddd keeee	613
601345	2612	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCAGCT GTT	82	7847	7862	ekkddddddd kkeee	614
601384	2612	2627	Экзон 18	TGTTGTTCGCAGCT GTT	79	7847	7862	kkkddddddd keeee	614
601346	2613	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTTCGCAGCT GT	73	n/a	n/a	ekkddddddd kkeee	615
601385	2613	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTTCGCAGCT GT	84	n/a	n/a	kkkddddddd keeee	615
601347	2614	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTTCGCAGC TG	70	n/a	n/a	ekkddddddd kkeee	616
601386	2614	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTTCGCAGC TG	71	n/a	n/a	kkkddddddd keeee	616
601348	2615	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTTCGCAG CT	71	n/a	n/a	ekkddddddd kkeee	617
601387	2615	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTTCGCAG CT	76	n/a	n/a	kkkddddddd keeee	617
601349	2616	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTTCGCA GC	71	n/a	n/a	ekkddddddd kkeee	618
601388	2616	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTTCGCA GC	67	n/a	n/a	kkkddddddd keeee	618

Таблица 22

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп -сайт SEQ ID NO:	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO:	Стоп -сайт SEQ ID NO:	Мотив	SEQ ID NO:

		1				2	2		
599357	2582	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA G	26	7817	7835	5-9-5	708
599358	2583	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC A	22	7818	7836	5-9-5	709
599359	2584	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG C	13	7819	7837	5-9-5	710
599360	2585	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCCA G	7	7820	7838	5-9-5	711
599361	2586	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCC A	11	7821	7839	5-9-5	712
599362	2587	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCTGTC C	14	7822	7840	5-9-5	713
599363	2588	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCCTGT C	17	7823	7841	5-9-5	714
599364	2589	2607	Экзон 18	TTCAATCCC ACGCCCCCTG T	20	7824	7842	5-9-5	715
599365	2590	2608	Экзон 18	ATTCAATCC CACGCCCCCT G	22	7825	7843	5-9-5	716
599366	2591	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC T	13	7826	7844	5-9-5	717
599367	2592	2610	Экзон 18	TAATTCAAT CCCACGCCC C	11	7827	7845	5-9-5	718
599368	2593	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCCC	10	7828	7846	5-9-5	719
599369	2594	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGCC	19	7829	7847	5-9-5	720
599370	2595	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACGC	23	7830	7848	5-9-5	721
599371	2596	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCACG	4	7831	7849	5-9-5	722
599372	2597	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCCAC	16	7832	7850	5-9-5	723
599373	2598	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCCCA	3	7833	7851	5-9-5	724
599374	2599	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATCCC	10	7834	7852	5-9-5	725
599375	2600	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATCC	17	7835	7853	5-9-5	726
599376	2601	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATCAATC	18	7836	7854	5-9-5	727
599377	2602	2620	Экзон 18	GCAGCTGTT TTAATTCAAT	22	7837	7855	5-9-5	728
599378	2603	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTCAA	11	7838	7856	5-9-5	729
599511	2552	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCCT	7	7787	7806	6-8-6	410

				CA					
599389	2553	2572	Экзон 18	TATAGAAAA CCCAAATCC TC	22	7788	7807	6-8-6	411
599390	2554	2573	Экзон 18	TTATAGAAA ACCCAAATC CT	21	7789	7808	6-8-6	412
599391	2555	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAAT CC	27	7790	7809	6-8-6	413
599392	2556	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAAA TC	30	7791	7810	6-8-6	414
599393	2557	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCAA AT	30	7792	7811	6-8-6	415
599394	2558	2577	Экзон 18	CCCCTTATA GAAAACCCA AA	28	7793	7812	6-8-6	416
599395	2559	2578	Экзон 18	ACCCCTTAT AGAAAACCC AA	23	7794	7813	6-8-6	417
599396	2560	2579	Экзон 18	AACCCCTTA TAGAAAACC CA	53	7795	7814	6-8-6	418
599397	2561	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAAC CC	33	7796	7815	6-8-6	419
599398	2562	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAA CC	58	7797	7816	6-8-6	420
599399	2563	2582	Экзон 18	GGAAACCCC TTATAGAAA AC	23	7798	7817	6-8-6	421
599400	2564	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGAA AA	54	7799	7818	6-8-6	422
599401	2565	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAGA AA	30	7800	7819	6-8-6	423
599402	2566	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATAG AA	25	7801	7820	6-8-6	424
599403	2567	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTATA GA	17	7802	7821	6-8-6	425
599404	2568	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTAT AG	20	7803	7822	6-8-6	426
599405	2569	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTTA TA	12	7804	7823	6-8-6	427
599406	2570	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCTT AT	51	7805	7824	6-8-6	428
599407	2571	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCCT TA	39	7806	7825	6-8-6	237
599408	2572	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCCC TT	53	7807	7826	6-8-6	429

599409	2573	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACCC CT	65	7808	7827	6-8-6	430
599410	2574	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAACC CC	56	7809	7828	6-8-6	431
599411	2575	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAAC CC	60	7810	7829	6-8-6	432
599412	2576	2595	Экзон 18	CCCCTGTCC AGCAGGAAA CC	61	7811	7830	6-8-6	433
599413	2577	2596	Экзон 18	GCCCCCTGTC CAGCAGGAA AC	40	7812	7831	6-8-6	238
599414	2578	2597	Экзон 18	CGCCCCCTGT CCAGCAGGA AA	41	7813	7832	6-8-6	434
599415	2579	2598	Экзон 18	ACGCCCCCTG TCCAGCAGG AA	37	7814	7833	6-8-6	435
599416	2580	2599	Экзон 18	CACGCCCCCT GTCCAGCAG GA	54	7815	7834	6-8-6	436
599417	2581	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA GG	36	7816	7835	6-8-6	437
599418	2582	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC AG	53	7817	7836	6-8-6	438
599419	2583	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG CA	54	7818	7837	6-8-6	439
599420	2584	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCCA GC	50	7819	7838	6-8-6	440
599421	2585	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCC AG	48	7820	7839	6-8-6	441
599422	2586	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCTGTC CA	55	7821	7840	6-8-6	442
599423	2587	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCTGT CC	75	7822	7841	6-8-6	443
599424	2588	2607	Экзон 18	TTCAATCCC ACGCCCCCTG TC	69	7823	7842	6-8-6	444
599425	2589	2608	Экзон 18	ATTCAATCC CACGCCCCCT GT	77	7824	7843	6-8-6	445
599426	2590	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC TG	60	7825	7844	6-8-6	446
599427	2591	2610	Экзон 18	TAATTCAAT CCCACGCCCC CT	72	7826	7845	6-8-6	447
599428	2592	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCCCC C	81	7827	7846	6-8-6	448
599429	2593	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGCC	68	7828	7847	6-8-6	449

				C					
599430	2594	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACGC C	58	7829	7848	6-8-6	450
599431	2595	2614	Экзон 18	GTTTAAATTC AATCCCACG C	70	7830	7849	6-8-6	451
599432	2596	2615	Экзон 18	TGTTTAAATT CAATCCCAC G	85	7831	7850	6-8-6	452
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTAAATTC A	85	7839	7858	5-10-5	317
599379	2604	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTAAATTC	73	7839	7857	5-9-5	730
599380	2605	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTAAATTC	77	7840	7858	5-9-5	731
599381	2606	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTAAATT	69	7841	7859	5-9-5	732
599382	2607	2625	Экзон 18	TTGTTCGAG CTGTTTAAAT	58	7842	7860	5-9-5	733
599383	2608	2626	Экзон 18	GTTGTGCA GCTGTTTAA	52	7843	7861	5-9-5	734
599384	2609	2627	Экзон 18	TGTTGTGCG AGCTGTTTAA	63	7844	7862	5-9-5	735
599385	2610	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTGCG AGCTGTTTT	53	n/a	n/a	5-9-5	736
599386	2611	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTTGTGCG CAGCTGTTT	63	n/a	n/a	5-9-5	737
599387	2612	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTGTT	64	n/a	n/a	5-9-5	438
599388	2613	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTG CGCAGCTGT	66	n/a	n/a	5-9-5	739

Таблица 23

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Строп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	После- довательность	% ингиби- рования	Сайт ини- циации SEQ ID NO: 2	Строп- сайт SEQ ID NO: 2	Мотив	SEQ ID NO:
599213	2553	2570	Экзон 18	TAGAAAACC CAAATCCTC	0	7788	7805	3-10-5	785
599214	2554	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCCT	0	7789	7806	3-10-5	786
599215	2555	2572	Экзон 18	TATAGAAAA CCCAAATCC	36	7790	7807	3-10-5	787
599216	2556	2573	Экзон 18	TTATAGAAA ACCCAAATC	8	7791	7808	3-10-5	788
599217	2557	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAAT	5	7792	7809	3-10-5	789
599218	2558	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAAA	0	7793	7810	3-10-5	790
599219	2559	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCAA	8	7794	7811	3-10-5	791
599220	2560	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG	0	7795	7812	3-10-5	740

				AAAACCCA					
599221	2561	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCC	54	7796	7813	3-10-5	741
599222	2562	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACC	3	7797	7814	3-10-5	742
599223	2563	2580	Экзон 18	AAACCCCTT ATAGAAAAC	0	7798	7815	3-10-5	743
599224	2564	2581	Экзон 18	GAAACCCCT TATAGAAAA	0	7799	7816	3-10-5	744
599225	2566	2583	Экзон 18	AGGAAACCC CTTATAGAA	60	7801	7818	3-10-5	745
599226	2567	2584	Экзон 18	CAGGAAACC CCTTATAGA	0	7802	7819	3-10-5	746
599227	2568	2585	Экзон 18	GCAGGAAAC CCCTTATAG	37	7803	7820	3-10-5	747
599228	2569	2586	Экзон 18	AGCAGGAAA CCCCTTATA	0	7804	7821	3-10-5	748
599229	2570	2587	Экзон 18	CAGCAGGAA ACCCCTTAT	39	7805	7822	3-10-5	749
599230	2571	2588	Экзон 18	CCAGCAGGA AACCCCTTA	10	7806	7823	3-10-5	750
599231	2572	2589	Экзон 18	TCCAGCAGG AAACCCCTT	16	7807	7824	3-10-5	751
599232	2573	2590	Экзон 18	GTCCAGCAG GAAACCCCT	9	7808	7825	3-10-5	752
599233	2574	2591	Экзон 18	TGTCCAGCA GGAAACCCC	44	7809	7826	3-10-5	753
599234	2575	2592	Экзон 18	CTGTCCAGC AGGAAACCC	14	7810	7827	3-10-5	754
599235	2576	2593	Экзон 18	CCTGTCCAG CAGGAAACC	0	7811	7828	3-10-5	755
599236	2577	2594	Экзон 18	CCCTGTCCA GCAGGAAAC	43	7812	7829	3-10-5	756
599237	2578	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCA GCAGGAAA	0	7813	7830	3-10-5	757
599238	2580	2597	Экзон 18	CGCCCCCTGTC CAGCAGGA	9	7815	7832	3-10-5	758
599239	2581	2598	Экзон 18	ACGCCCCTG TCCAGCAGG	36	7816	7833	3-10-5	759
599240	2582	2599	Экзон 18	CACGCCCT GTCCAGCAG	11	7817	7834	3-10-5	760
599241	2583	2600	Экзон 18	CCACGCCCC TGTCCAGCA	51	7818	7835	3-10-5	761
599242	2584	2601	Экзон 18	CCCACGCCC CTGTCCAGC	7	7819	7836	3-10-5	762
599243	2585	2602	Экзон 18	TCCCACGCC CCTGTCCAG	47	7820	7837	3-10-5	763
599244	2586	2603	Экзон 18	ATCCCACGC CCCTGTCCA	37	7821	7838	3-10-5	764
599245	2587	2604	Экзон 18	AATCCCACG CCCCTGTCC	35	7822	7839	3-10-5	765
599246	2588	2605	Экзон 18	CAATCCCAC GCCCCCTGTC	21	7823	7840	3-10-5	766
599247	2589	2606	Экзон 18	TCAATCCCA CGCCCCCTGT	61	7824	7841	3-10-5	767
599248	2590	2607	Экзон 18	TTCATCCCA CGCCCCCTG	51	7825	7842	3-10-5	768
599249	2591	2608	Экзон 18	ATTCAATCCC ACGCCCTT	58	7826	7843	3-10-5	769
599250	2592	2609	Экзон 18	AATTCAATC CCACGCCCC	49	7827	7844	3-10-5	770

599251	2593	2610	Экзон 18	TAATTCAATC CCACGCCC	46	7828	7845	3-10-5	771
599252	2594	2611	Экзон 18	TTAATTCAAT CCCACGCC	32	7829	7846	3-10-5	772
599253	2595	2612	Экзон 18	TTTAATTCAA TCCCACGC	23	7830	7847	3-10-5	773
599254	2596	2613	Экзон 18	TTTTAATTCA ATCCCACG	0	7831	7848	3-10-5	774
599255	2597	2614	Экзон 18	GTTTTAATTC AATCCCAC	61	7832	7849	3-10-5	775
599256	2598	2615	Экзон 18	TGTTTTAATT CAATCCCA	64	7833	7850	3-10-5	776
599257	2599	2616	Экзон 18	CTGTTTTAAT TCAATCCC	66	7834	7851	3-10-5	777
599258	2600	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAA TTCAATCC	59	7835	7852	3-10-5	778
599259	2601	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTA ATTCAATC	40	7836	7853	3-10-5	779
599260	2602	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTT AATTCAAT	38	7837	7854	3-10-5	780
599261	2603	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTT TAATTCAA	54	7838	7855	3-10-5	781
599509	2552	2570	Экзон 18	TAGAAAACC CAAATCCTC A	54	7787	7805	6-7-6	681
599273	2553	2571	Экзон 18	ATAGAAAAC CCAAATCCT C	0	7788	7806	6-7-6	682
599274	2554	2572	Экзон 18	TATAGAAAA CCCAAATCC T	57	7789	7807	6-7-6	683
599275	2556	2574	Экзон 18	CTTATAGAA AACCCAAAT C	0	7791	7809	6-7-6	684
599276	2557	2575	Экзон 18	CCTTATAGA AAACCCAAA T	44	7792	7810	6-7-6	685
599277	2558	2576	Экзон 18	CCCTTATAG AAAACCCAA A	0	7793	7811	6-7-6	686
599278	2559	2577	Экзон 18	CCCCTTATAG AAAACCCAA	0	7794	7812	6-7-6	687
599279	2560	2578	Экзон 18	ACCCCTTATA GAAAACCCA	20	7795	7813	6-7-6	688
599280	2561	2579	Экзон 18	AACCCCTTAT AGAAAACCC	70	7796	7814	6-7-6	689
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATTC A	85	7839	7858	5-10-5	317
599262	2604	2621	Экзон 18	CGCAGCTGT TTTAATTCA	49	7839	7856	3-10-5	782
599263	2605	2622	Экзон 18	TCGCAGCTG TTTTAATTC	49	7840	7857	3-10-5	783
599264	2606	2623	Экзон 18	GTCGCAGCT GTTTTAATT	62	7841	7858	3-10-5	784
599265	2607	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAAT	63	7842	7859	3-10-5	792
599266	2608	2625	Экзон 18	TTGTCGCAG CTGTTTTAA	41	7843	7860	3-10-5	793
599267	2609	2626	Экзон 18	GTTGTCGCA GCTGTTTTA	52	7844	7861	3-10-5	794

599268	2610	2627	Экзон 18	TGTTGTCGCA GCTGTTTT	51	7845	7862	3-10-5	795
599269	2611	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTCGC AGCTGTTTT	58	n/a	n/a	3-10-5	796
599270	2612	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTTGTCG CAGCTGTT	69	n/a	n/a	3-10-5	797
599271	2613	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTGT	69	n/a	n/a	3-10-5	798
599272	2614	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTT CGCAGCTG	72	n/a	n/a	3-10-5	799
599205	2607	2624	Экзон 18	TGTCGCAGC TGTTTTAAT	54	7842	7859	5-8-5	792
599206	2608	2625	Экзон 18	TTGTCGCAG CTGTTTTAA	62	7843	7860	5-8-5	793
599207	2609	2626	Экзон 18	GTTGTCGCA GCTGTTTTA	62	7844	7861	5-8-5	794
599208	2610	2627	Экзон 18	TGTTGTCGCA GCTGTTTT	66	7845	7862	5-8-5	795
599209	2611	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTCGC AGCTGTTTT	60	n/a	n/a	5-8-5	796
599210	2612	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTTGTCG CAGCTGTT	62	n/a	n/a	5-8-5	797
599211	2613	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTTGTC GCAGCTGT	65	n/a	n/a	5-8-5	798
599212	2614	2631	Экзон 18/повтор	TTTTTGTGTT CGCAGCTG	67	n/a	n/a	5-8-5	799

Таблица 24

Ингибирование мРНК CFB МОЕ-гэпмерами 5-10-5, нацеленными на SEQ ID NO: 1 или
SEQ ID NO: 2

№ ISIS	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 1	Стоп- сайт SEQ ID NO: 1	Целевая область	Последовательность	% ингиби- рования	Сайт инициа- ции SEQ ID NO: 2	Стоп- сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
588570	150	169	Экзон 1	TGGTCACATTCCC TCCCCCT	72	1871	1890	396
588571	152	171	Экзон 1	CCTGGTCACATTC CCTTCCC	80	1873	1892	397
532614	154	173	Экзон 1	GACCTGGTCACAT TCCCTTC	65	1875	1894	12
588572	156	175	Экзон 1	TAGACCTGGTCAC ATTCCCC	74	1877	1896	398
588573	158	177	Экзон 1	CCTAGACCTGGTC ACATTCC	72	1879	1898	399
588566	2189	2208	Экзон 15	CCTTCCGAGTCAG CTTTTTC	66	6977	6996	400
588567	2191	2210	Экзон 15	CTCCTTCCGAGTC AGCTTTT	66	6979	6998	401
532770	2193	2212	Экзон 15	ACCTCCTTCCGAG TCAGCTT	64	6981	7000	198
588568	2195	2214	Экзон 15	AGACCTCCTTCCG AGTCAGC	78	6983	7002	402
588569	2197	2216	Экзон 15	GTAGACCTCCTTC CGAGTCA	74	6985	7004	403
588574	2453	2472	Экзон 18	TTTGCCGCTTCTG GTTTTTG	71	7688	7707	404

588575	2455	2474	Экзон 18	CTTTTGCCGCTTC TGGTTTT	72	7690	7709	405
532800	2457	2476	Экзон 18	TGCTTTTGCCGCT TCTGGTT	71	7692	7711	228
588576	2459	2478	Экзон 18	CCTGCTTTTGCCG CTTCTGG	59	7694	7713	406
588577	2461	2480	Экзон 18	TACCTGCTTTTGC CGCTTCT	76	7696	7715	407
516350	2550	2569	Экзон 18	AGAAAACCCAAA TCCTCATC	58	7785	7804	408
588509	2551	2570	Экзон 18	TAGAAAACCCAA ATCCTCAT	6	7786	7805	409
588510	2552	2571	Экзон 18	ATAGAAAACCCA AATCCTCA	10	7787	7806	410
588511	2553	2572	Экзон 18	TATAGAAAACCC AAATCCTC	9	7788	7807	411
588512	2554	2573	Экзон 18	TTATAGAAAACC CAAATCCT	80	7789	7808	412
588513	2555	2574	Экзон 18	CTTATAGAAAAC CCAAATCC	70	7790	7809	413
588514	2556	2575	Экзон 18	CCTTATAGAAAA CCCAAATC	71	7791	7810	414
588515	2557	2576	Экзон 18	CCCTTATAGAAA ACCCAAAT	78	7792	7811	415
588516	2558	2577	Экзон 18	CCCCTTATAGAAA ACCCAAA	72	7793	7812	416
588517	2559	2578	Экзон 18	ACCCCTTATAGAA AACCCAA	80	7794	7813	417
588518	2560	2579	Экзон 18	AACCCCTTATAGA AAACCCA	80	7795	7814	418
588519	2561	2580	Экзон 18	AAACCCCTTATAG AAAACCC	62	7796	7815	419
588520	2562	2581	Экзон 18	GAAACCCCTTATA GAAAACC	59	7797	7816	420
588521	2563	2582	Экзон 18	GGAAACCCCTTAT AGAAAAC	40	7798	7817	421
588522	2564	2583	Экзон 18	AGGAAACCCCTT ATAGAAAA	66	7799	7818	422
588523	2565	2584	Экзон 18	CAGGAAACCCCT TATAGAAA	63	7800	7819	423
588524	2566	2585	Экзон 18	GCAGGAAACCCC TTATAGAA	70	7801	7820	424
588525	2567	2586	Экзон 18	AGCAGGAAACCC CTTATAGA	67	7802	7821	425
588526	2568	2587	Экзон 18	CAGCAGGAAACC CCTTATAG	0	7803	7822	426
588527	2569	2588	Экзон 18	CCAGCAGGAAAC CCCTTATA	11	7804	7823	427
588528	2570	2589	Экзон 18	TCCAGCAGGAAA CCCCTTAT	15	7805	7824	428
532809	2571	2590	Экзон 18	GTCCAGCAGGAA ACCCCTTA	75	7806	7825	237
588529	2572	2591	Экзон 18	TGTCCAGCAGGA AACCCCTT	16	7807	7826	429
588530	2573	2592	Экзон 18	CTGTCCAGCAGG AAACCCCT	16	7808	7827	430
588531	2574	2593	Экзон 18	CCTGTCCAGCAG GAAACCCC	19	7809	7828	431
588532	2575	2594	Экзон 18	CCCTGTCCAGCAG GAAACCCC	15	7810	7829	432
588533	2576	2595	Экзон 18	CCCCTGTCCAGCA	29	7811	7830	433

				GGAAACC				
532810	2577	2596	Экзон 18	GCCCCTGTCCAGC AGGAAAC	74	7812	7831	238
588534	2578	2597	Экзон 18	CGCCCCCTGTCCAG CAGGAAA	21	7813	7832	434
588535	2579	2598	Экзон 18	ACGCCCCCTGTCCA GCAGGAA	16	7814	7833	435
588536	2580	2599	Экзон 18	CACGCCCCCTGTCC AGCAGGA	0	7815	7834	436
588537	2581	2600	Экзон 18	CCACGCCCCCTGTC CAGCAGG	8	7816	7835	437
588538	2582	2601	Экзон 18	CCCACGCCCCCTGT CCAGCAG	10	7817	7836	438
588539	2583	2602	Экзон 18	TCCCACGCCCCCTG TCCAGCA	23	7818	7837	439
588540	2584	2603	Экзон 18	ATCCCACGCCCCCT GTCCAGC	16	7819	7838	440
588541	2585	2604	Экзон 18	AATCCCACGCCCC TGTCCAG	16	7820	7839	441
588542	2586	2605	Экзон 18	CAATCCCACGCCC CTGTCCA	12	7821	7840	442
588543	2587	2606	Экзон 18	TCAATCCCACGCC CCTGTCC	26	7822	7841	443
588544	2588	2607	Экзон 18	TTCAATCCCACGC CCCTGTC	26	7823	7842	444
588545	2589	2608	Экзон 18	ATTCAATCCCACG CCCCTGT	31	7824	7843	445
588546	2590	2609	Экзон 18	AATTCAATCCCAC GCCCTTG	22	7825	7844	446
588547	2591	2610	Экзон 18	TAATTCAATCCCA CGCCCCCT	12	7826	7845	447
588548	2592	2611	Экзон 18	TTAATTCAATCCC ACGCCCC	20	7827	7846	448
588549	2593	2612	Экзон 18	TTTAATTCAATCC CACGCCC	26	7828	7847	449
588550	2594	2613	Экзон 18	TTTTAATTCAATC CCACGCC	32	7829	7848	450
588551	2595	2614	Экзон 18	GTTTTAATTCAAT CCCACGC	48	7830	7849	451
588552	2596	2615	Экзон 18	TGTTTTAATTCAA TCCCACG	57	7831	7850	452
588553	2597	2616	Экзон 18	CTGTTTTAATTCA ATCCAC	49	7832	7851	453
588554	2598	2617	Экзон 18	GCTGTTTTAATTC AATCCCA	64	7833	7852	454
532811	2599	2618	Экзон 18	AGCTGTTTTAATT CAATCCC	78	7834	7853	239
588555	2600	2619	Экзон 18	CAGCTGTTTTAAT TCAATCC	48	7835	7854	455
588556	2601	2620	Экзон 18	GCAGCTGTTTTAA TTCAATC	55	7836	7855	456
588557	2602	2621	Экзон 18	CGCAGCTGTTTTA ATTCAAT	51	7837	7856	457
588558	2603	2622	Экзон 18	TCGCAGCTGTTTT AATTCAA	51	7838	7857	458
532917	2604	2623	Экзон 18	GTCGCAGCTGTTT TAATTCA	82	7839	7858	317
588559	2605	2624	Экзон 18	TGTCGCAGCTGTT TTAATTC	58	7840	7859	459
588560	2606	2625	Экзон 18	TTGTGCAGCTGT TTTAATT	72	7841	7860	460

588561	2607	2626	Экзон 18	GTTGTCGCAGCTG TTTTAAT	75	7842	7861	461
532952	2608	2627	Экзон 18	TGTTGTCGCAGCT GTTTTAA	39	7843	7862	395
588562	2609	2628	Экзон 18/повтор	TTGTTGTCGCAGC TGTTTTA	53	n/a	n/a	462
588563	2610	2629	Экзон 18/повтор	TTTGTGTCGCAG CTGTTTT	62	n/a	n/a	463
588564	2611	2630	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTCGCA GCTGTTT	63	n/a	n/a	464
588565	2612	2631	Экзон 18/повтор	TTTTGTGTCGC AGCTGTT	64	n/a	n/a	465

Пример 8: дозозависимое антисмысловое ингибирование CFB человека в клетках HepG2 МОЕ-гэпмерами 5-10-5

- Отбирали гэпмеры из описанных выше исследований, демонстрирующие ингибирование мРНК CFB *in vitro*, и тестировали их в различных дозах в клетках HepG2. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали 0,313 мкМ, 0,625 мкМ, 1,25 мкМ, 2,50 мкМ, 5,00 мкМ или 10,00 мкМ концентрациями антисмыслового олигонуклеотида, указанными в таблице ниже, с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 16 часов, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN[®]. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.
- Также представлена полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀) каждого олигонуклеотида. Уровни мРНК CFB снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловым олигонуклеотидом.

Таблица 25

№ ISIS	0,313 мкМ	0,625 мкМ	1,25 мкМ	2,50 мкМ	5,00 мкМ	10,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532614	7	13	43	72	65	71	2,2
532635	12	0	3	28	0	0	>10
532692	26	0	12	52	55	74	3,7
532770	21	18	32	73	64	88	1,8
532775	8	0	26	35	47	59	6,2
532800	0	5	30	65	50	75	3,1
532809	12	30	28	40	46	66	4,6
532810	28	44	32	69	84	95	1,2
532811	66	83	90	94	97	99	<0,3

532917	64	85	88	96	97	99	<0,3
532952	50	53	68	80	91	94	0,4

Пример 9: дозозависимое антисмысловое ингибирование CFB человека в клетках HepG2

Отбирали гэммеры из описанных выше исследований, демонстрирующие ингибирование мРНК CFB *in vitro*, и тестировали их в различных дозах в клетках HepG2. Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в ряде экспериментов со схожими условиями культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали 0,08 мкМ, 0,25 мкМ, 0,74 мкМ, 2,22 мкМ, 6,67 мкМ и 20,00 мкМ концентрациями антисмыслового олигонуклеотида, указанными в таблице ниже, с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 16 часов, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀) каждого олигонуклеотида. Уровни мРНК CFB снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловым олигонуклеотидом.

Таблица 26

№ ISIS	0,08 мкМ	0,25 мкМ	0,74 мкМ	2,22 мкМ	6,67 мкМ	20,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532811	19	53	81	87	96	97	0,2
588834	7	42	64	92	98	98	0,5
588835	11	30	66	89	97	97	0,5
588836	14	40	61	91	97	97	0,5
588837	6	39	67	89	96	97	0,5
588838	0	27	41	81	87	97	1,0
588842	17	51	68	86	93	95	0,3
588843	21	38	72	90	95	96	0,4
588870	9	31	56	88	95	97	0,6
588871	14	25	47	79	93	97	0,7
588872	18	28	59	84	92	97	0,6

Таблица 27

№ ISIS	0,08 мкМ	0,25 мкМ	0,74 мкМ	2,22 мкМ	6,67 мкМ	20,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532811	31	70	89	94	97	97	0,1
588844	31	60	77	91	95	96	0,1
588846	32	52	78	89	95	97	0,2
588847	22	52	77	91	95	97	0,2
588848	20	40	73	91	96	98	0,3
588851	40	52	82	94	97	97	0,1
588854	17	55	59	84	94	96	0,4
588855	10	32	56	82	93	96	0,6
588856	13	46	75	90	96	97	0,3
588857	11	52	73	94	96	97	0,3
588858	19	48	75	94	97	98	0,3

Таблица 28

№ ISIS	0,08 мкМ	0,25 мкМ	0,74 мкМ	2,22 мкМ	6,67 мкМ	20,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532811	42	66	88	96	97	98	0,1
588859	18	46	66	90	96	97	0,4
588860	55	80	94	97	97	97	<0,1
588861	24	61	86	93	96	97	0,2
588862	25	64	85	94	96	98	0,1
588863	50	73	89	96	96	98	<0,1
588864	52	80	92	96	98	98	<0,1
588865	46	72	91	96	96	99	<0,1
588866	47	76	88	96	97	98	<0,1
588867	43	69	83	92	96	99	0,1
588868	43	56	65	84	93	97	0,1

5

Таблица 29

№ ISIS	0,08 мкМ	0,25 мкМ	0,74 мкМ	2,22 мкМ	6,67 мкМ	20,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532810	0	14	38	72	89	96	1,2
532811	18	54	79	93	96	97	0,3
532952	19	34	73	87	94	96	0,4
588534	17	13	44	77	93	97	0,9
588544	12	43	69	86	89	93	0,4
588545	17	55	67	86	91	93	0,3
588546	10	32	67	85	91	93	0,6
588552	27	54	76	90	94	97	0,2
588553	32	68	87	93	95	97	0,1
588560	16	54	76	90	94	96	0,3

588561	18	45	68	85	93	96	0,4

Таблица 30

№ ISIS	0,08 мкМ	0,25 мкМ	0,74 мкМ	2,22 мкМ	6,67 мкМ	20,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532811	22	60	82	94	97	98	0,2
588536	2	38	65	90	96	97	0,6
588537	12	38	63	87	94	97	0,5
588547	19	35	61	86	93	97	0,5
588548	19	36	75	88	95	96	0,4
588554	0	76	92	95	97	97	<0,1
588555	31	61	89	96	97	98	0,1
588556	33	56	82	95	94	97	0,1
588562	12	39	71	87	94	97	0,4
588563	25	48	72	86	94	96	0,3
588564	15	33	63	89	91	97	0,5

Таблица 31

№ ISIS	0,08 мкМ	0,25 мкМ	0,74 мкМ	2,22 мкМ	6,67 мкМ	20,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532811	39	68	86	96	98	98	0,1
588538	0	40	82	94	97	98	0,3
588539	34	65	88	95	98	98	0,1
588540	30	51	81	91	97	98	0,2
588549	31	57	82	95	96	98	0,1
588550	34	65	88	96	98	98	0,1
588551	47	66	87	96	98	99	<0,1
588557	40	84	95	98	98	98	<0,1
588558	45	73	93	97	98	99	<0,1
588559	51	69	83	96	98	99	<0,1
588565	19	56	81	92	96	98	0,2

5

Пример 10: дозозависимое антисмысловое ингибирование CFB человека в клетках НерG2

Отбирали гэммеры из описанных выше исследований, демонстрирующие ингибирование мРНК CFB *in vitro*, и тестировали их в различных дозах в клетках НерG2.

10 Антисмысловые олигонуклеотиды тестировали в ряде экспериментов со схожими условиями культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, приведенных ниже. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали 0,06 мкМ, 0,25 мкМ, 1,00 мкМ и 4,00 мкМ концентрациями антисмыслового олигонуклеотида, указанными в таблице ниже, с использованием

электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 16 часов, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN[®]. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀) каждого олигонуклеотида. Уровни мРНК CFB снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловым олигонуклеотидом.

10

Таблица 32

№ ISIS	0,06 мкМ	0,25 мкМ	1,00 мкМ	4,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532917	31	58	87	92	0,2
588860	18	50	79	93	0,3
599001	16	28	69	90	0,5
599024	14	32	74	90	0,4
599025	0	31	56	92	0,7
599032	28	44	62	88	0,3
599033	28	46	80	92	0,2
599077	8	20	59	80	0,8
599080	9	33	48	76	0,9
599086	7	22	53	83	0,8
599087	21	31	74	87	0,4
599088	13	37	69	82	0,5
599089	3	36	55	79	0,7
599093	25	59	79	88	0,2
599094	19	29	75	89	0,4
599095	29	43	67	87	0,3
599096	23	51	70	88	0,3
599149	20	53	82	92	0,3
599188	0	21	62	85	0,8

Таблица 33

№ ISIS	0,06 мкМ	0,25 мкМ	1,00 мкМ	4,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532917	0	42	81	91	0,4
588860	17	49	74	92	0,3
599155	29	52	67	87	0,3
599198	3	25	64	89	0,6
599201	13	26	67	91	0,5

599202	0	44	72	87	0,5
599203	22	41	75	88	0,3
599314	12	34	71	84	0,5
599316	7	37	66	88	0,5
599317	8	1	54	83	1,0
599321	8	33	70	85	0,5
599322	24	38	66	87	0,4
599327	22	32	66	89	0,4
599328	0	31	59	88	0,7
599330	5	43	67	84	0,5
599374	23	42	80	91	0,3
599378	21	57	80	93	0,2
599380	23	56	82	93	0,2
599432	17	37	73	93	0,4

Таблица 34

№ ISIS	0,06 мкМ	0,25 мкМ	1,00 мкМ	4,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532917	23	65	76	93	0,2
588860	17	60	76	90	0,3
601282	48	68	81	88	0,1
601269	18	59	80	94	0,2
601276	34	64	81	91	0,1
601275	14	39	78	90	0,4
601344	52	84	92	94	<0,06
601383	53	81	86	94	<0,06
601382	41	76	88	94	0,1
601385	52	74	89	91	<0,06
601332	41	69	86	94	0,1
601345	36	75	86	95	0,1
601371	34	72	91	93	0,1
601384	50	78	91	95	<0,06
601380	28	57	83	92	0,2
601387	48	61	82	88	0,1
601341	28	65	83	91	0,2
601346	31	69	82	93	0,1
601335	24	56	85	92	0,2

Таблица 35

№ ISIS	0,06 мкМ	0,25 мкМ	1,00 мкМ	4,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532917	31	66	86	93	0,1
588860	28	62	85	94	0,2
599208	24	50	71	89	0,3

599261	31	49	81	94	0,2
599267	41	48	80	88	0,2
599268	28	56	75	92	0,2
599313	14	24	71	92	0,5
599441	24	57	80	87	0,2
599494	13	55	86	94	0,3
599552	30	69	93	95	0,1
599553	34	71	93	96	0,1
599554	30	74	93	96	0,1
599568	40	77	90	97	0,1
599570	61	82	93	96	<0,06
599577	18	62	81	93	0,2
599581	27	60	80	94	0,2
599591	49	74	93	96	<0,06
599592	46	76	90	94	0,1
599593	44	72	91	95	0,1

Таблица 36

№ ISIS	0,06 мкМ	0,25 мкМ	1,00 мкМ	4,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
532917	25	56	84	92	0,2
588860	11	51	80	92	0,3
599547	23	60	82	90	0,2
599569	42	73	85	88	0,1
599578	29	49	82	89	0,2
599582	21	56	78	91	0,2
599590	24	62	80	90	0,2
601209	21	49	85	88	0,3
601210	34	64	86	92	0,1
601212	46	68	88	90	0,1
601213	54	80	90	92	<0,06
601214	38	77	88	95	0,1
601215	42	64	85	92	0,1
601216	45	57	76	89	0,1
601264	29	58	86	95	0,2
601278	51	82	83	93	<0,06
601279	44	80	92	96	0,1
601280	44	73	87	94	0,1
601281	51	80	91	94	<0,06

Пример 11: дозозависимое антисмысловое ингибирование CFB человека в клетках

5 НерG2

Отбирали гепмеры из описанных выше исследований, демонстрирующие

ингибирование мРНК CFB *in vitro*, и тестировали их в различных дозах в клетках HepG2. Кроме того, получали дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотид, ISIS 594430, с такой же последовательностью (CTCCTTCCGAGTCAGC, SEQ ID NO: 549) и целевой областью (целевой сайт инициации 2195 последовательности SEQ ID NO: 1 и целевой сайт инициации 6983 последовательности SED ID NO: 2), что и у ISIS 588870, другого дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотида. ISIS 594430 представлял собой сEt-гэпмер 3-10-3.

Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали 0,01 мкМ, 0,04 мкМ, 0,12 мкМ, 0,37 мкМ, 1,11 мкМ, 3,33 мкМ и 10,00 мкМ концентрациями антисмыслового олигонуклеотида, указанными в таблице ниже, с использованием электропорации. После периода обработки, составляющего приблизительно 16 часов, из клеток выделяли РНК и измеряли уровни мРНК CFB путем количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор праймер-зонд человека RTS3459 использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК CFB корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN[®]. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно необработанных контрольных клеток.

Также представлена полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀) каждого олигонуклеотида. Уровни мРНК CFB снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных антисмысловым олигонуклеотидом.

Таблица 37

№ ISIS	0,01 мкМ	0,04 мкМ	0,12 мкМ	0,37 мкМ	1,11 мкМ	3,33 мкМ	10,00 мкМ	IC ₅₀ (мкМ)
588536	0	0	0	5	45	73	94	1,4
588548	0	0	0	19	52	78	90	1,2
588553	0	0	9	42	76	85	94	0,6
588555	0	52	23	58	78	83	95	0,3
588847	4	1	18	45	67	84	96	0,5
588848	0	3	13	38	67	83	95	0,6
594430	0	0	10	34	50	55	84	1,4

Пример 12: переносимость МОЕ-гэпмеров, нацеленных на CFB, у мышей CD1

Мыши CD1[®] (Charles River, MA) представляют собой многоцелевую модель у мышей, часто используемую для тестирования безопасности и эффективности. Мышей лечили антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS, отобранными из исследований, описанных выше, и оценивали на предмет изменений уровней различных химических маркеров плазмы.

Исследование 1 (с МОЕ-гэпмерами 5-10-5)

Группам семинедельных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг олигонуклеотида ISIS один раз в неделю в течение 6 недель. Группе самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции фосфатно-буферный раствор (ФБР) один раз в неделю в течение 6 недель. Одной группе мышей подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг контрольного олигонуклеотида ISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCTCC, обозначаемый в настоящем описании SEQ ID NO: 809, МОЕ-гэпмер 5-10-5 без известной мишени у мышей) один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз и азота мочевины крови (АМК) в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 38

Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 40 день

	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	АМК (мг/дл)
ФБР	25	46	20
ISIS 532614	513	407	22
ISIS 532692	131	130	24
ISIS 532770	36	53	25
ISIS 532775	193	158	23
ISIS 532800	127	110	25
ISIS 532809	36	42	22
ISIS 532810	229	286	26
ISIS 532811	197	183	21
ISIS 532917	207	204	27
ISIS 532952	246	207	25
ISIS 141923	39	67	23

Значения массы

Массу тела мышей измеряли в 40 день перед умерщвлением мышей. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей. Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали

изменения массы за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 39

Значения массы (г) для мышей CD1 в 40 день

	Тело	Почка	Печень	Селезенка
ФБР	44	0,8	2,0	0,1
ISIS 532614	43	0,7	4,3	0,2
ISIS 532692	42	0,7	2,6	0,2
ISIS 532770	42	0,6	2,3	0,2
ISIS 532775	42	0,7	2,5	0,2
ISIS 532800	43	0,6	2,8	0,3
ISIS 532809	42	0,6	2,2	0,1
ISIS 532810	43	0,6	2,3	0,2
ISIS 532811	41	0,7	2,4	0,2
ISIS 532917	42	0,7	3,0	0,2
ISIS 532952	44	0,8	2,5	0,3
ISIS 141923	41	0,6	2,0	0,1

Исследование 2 (с МОЕ-гэпмерами 5-10-5)

Группам 6-8-недельных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг олигонуклеотида ISIS один раз в неделю в течение 6 недель. Двум группам самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Одной группе мышей подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг контрольного олигонуклеотида ISIS 141923 один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина и АМК в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 40

Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 45 день

	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	АМК (мг/дл)
ФБР	39	53	2,9	29
ФБР	50	97	2,9	30
ISIS 141923	163	174	4,1	25
ISIS 532810	321	297	2,5	26
ISIS 532952	182	199	2,7	27
ISIS 588534	276	248	2,6	29
ISIS 588536	48	60	2,9	31
ISIS 588537	72	79	4,0	25
ISIS 588538	63	67	4,5	29
ISIS 588539	238	177	3,9	28
ISIS 588545	496	256	4,4	24
ISIS 588547	323	210	4,4	25
ISIS 588548	61	63	4,2	27
ISIS 588549	127	132	4,1	23
ISIS 588551	302	282	4,2	22
ISIS 588552	76	98	4,0	30
ISIS 588558	1066	521	3,9	27
ISIS 588559	76	94	4,1	26
ISIS 588561	502	500	4,4	26
ISIS 588563	50	99	4,4	28

Значения массы

Массу тела мышей измеряли в 42 день. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей в 45 день. Результаты представлены в 5 таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения массы за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 41

Значения массы (г) для мышей CD1 в 40 день

	Тело	Почка	Печень	Селезенка
ФБР	44	0,7	2,4	0,1
ФБР	43	0,7	2,4	0,2
ISIS 141923	43	0,6	2,4	0,2
ISIS 532810	41	0,6	1,9	0,1
ISIS 532952	43	0,6	2,4	0,2
ISIS 588534	44	0,7	2,8	0,2
ISIS 588536	43	0,7	2,7	0,2
ISIS 588537	43	0,7	2,4	0,2
ISIS 588538	44	0,7	2,8	0,2
ISIS 588539	44	0,6	2,7	0,2
ISIS 588545	44	0,8	3,3	0,3

ISIS 588547	42	0,6	3,3	0,3
ISIS 588548	43	0,6	2,8	0,2
ISIS 588549	42	0,6	2,8	0,3
ISIS 588551	39	0,6	2,2	0,2
ISIS 588552	41	0,6	2,2	0,2
ISIS 588558	44	0,7	3,3	0,3
ISIS 588559	43	0,6	2,7	0,3
ISIS 588561	40	0,7	2,4	0,3
ISIS 588563	41	0,7	2,4	0,2

Исследование 3 (с МОЕ-гэпмерами 5-10-5)

Группам 6-8-недельных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг олигонуклеотида ISIS один раз в неделю в течение 6 недель. Двум группам самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина и АМК в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 42

Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 42 день

	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	АМК (мг/дл)
ФБР	37	108	3,1	30
ФБР	45	51	3,0	27
ISIS 588544	209	168	2,9	26
ISIS 588546	526	279	3,0	22
ISIS 588550	82	136	2,7	25
ISIS 588553	79	105	3,0	24
ISIS 588554	112	220	3,2	19
ISIS 588555	95	162	2,8	25
ISIS 588556	345	236	3,0	26
ISIS 588557	393	420	2,8	24
ISIS 588560	109	148	2,7	27
ISIS 588562	279	284	2,8	22

ISIS 588564	152	188	3,0	23
ISIS 588565	247	271	2,8	28

Значения массы

Массу тела мышей измеряли в 42 день. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей в 42 день. Результаты представлены в

5 таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения массы за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 43

Значения массы (г) для мышей CD1 в 40 день

	Тело	Почка	Печень	Селезенка
ФБР	42	0,7	2,4	0,1
ФБР	41	0,7	2,4	0,2
ISIS 588544	44	0,6	1,9	0,1
ISIS 588546	43	0,6	2,4	0,2
ISIS 588550	41	0,7	2,8	0,2
ISIS 588553	44	0,7	2,7	0,2
ISIS 588554	40	0,7	2,4	0,2
ISIS 588555	44	0,7	2,8	0,2
ISIS 588556	39	0,6	2,7	0,2
ISIS 588557	41	0,8	3,3	0,3
ISIS 588560	38	0,6	3,2	0,3
ISIS 588562	41	0,6	2,8	0,2
ISIS 588564	40	0,6	2,8	0,3
ISIS 588565	39	0,6	2,2	0,2

Исследование 4 (с (S) сEt-гэпмерами и дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами)

Группам десятидневных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 50 мг/кг олигонуклеотида ISIS из описанных выше исследований один раз в неделю в течение 6 недель. Кроме того, два олигонуклеотида, ISIS 594431 и ISIS 594432, получали в

15 виде сEt-гэпмеров 3-10-3 и также тестировали в данном исследовании. ISIS 594431(ACCTCCTTCCGAGTCA, SEQ ID NO: 550) нацелен на ту же область, что и ISIS 588871, дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмер (целевой сайт инициации 2197 последовательности SEQ ID NO: 1 и целевой сайт инициации 6985 последовательности SEQ ID NO: 2). ISIS 594432 (TGGTCACATTCCCTTC, SEQ ID NO: 542) нацелен на ту же область, что и ISIS

20 588872, дезокси-, МОЕ- и сEt-гэпмер (целевой сайт инициации 154 последовательности SEQ ID NO: 1 и целевой сайт инициации 1875 последовательности SEQ ID NO: 2).

Двум группам самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

- 5 Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина, креатинина и АМК в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.
- 10

Таблица 44

Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 42 день

	Химическая структура	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	Креатинин (мг/дл)	АМК (мг/дл)
ФБР	-	71	77	2,7	0,2	29
ФБР	-	30	36	2,7	0,2	26
ISIS 588834	Дезокси, МОЕ и сEt	436	510	2,8	0,2	25
ISIS 588835	Дезокси, МОЕ и сEt	70	98	3,0	0,2	27
ISIS 588836	Дезокси, МОЕ и сEt	442	312	2,7	0,2	27
ISIS 588846	Дезокси, МОЕ и сEt	50	75	2,5	0,1	28
ISIS 588847	Дезокси, МОЕ и сEt	44	71	2,6	0,1	24
ISIS 588848	Дезокси, МОЕ и сEt	47	70	2,4	0,1	27
ISIS 588857	Дезокси, МОЕ и сEt	1287	655	2,7	0,2	26
ISIS 588858	Дезокси, МОЕ и сEt	1169	676	2,5	0,2	26
ISIS 588859	Дезокси, МОЕ и сEt	1036	1300	3,2	0,2	25
ISIS 588861	Дезокси, МОЕ и сEt	749	466	3,1	0,1	24
ISIS 588862	Дезокси, МОЕ и сEt	1564	1283	2,9	0,2	22
ISIS 588863	Дезокси, МОЕ и сEt	477	362	2,8	0,1	23
ISIS 588864	Дезокси, МОЕ и сEt	118	165	2,9	0,2	27
ISIS 588866	Дезокси, МОЕ и сEt	843	784	3,2	0,2	25
ISIS 594430	3-10-3 сEt	89	99	2,4	0,1	28
ISIS 594431	3-10-3 сEt	590	433	3,0	0,2	24
ISIS 594432	3-10-3 сEt	2595	2865	2,4	0,1	25

15

Значения массы

Массу тела мышей измеряли в 39 день. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей в 42 день. Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения массы за пределами

диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 45

Значения массы (г) для мышей CD1

	Химическая структура	Тело	Почка	Печень	Селезенка
ФБР	-	37	0,6	2,1	0,1
ФБР	-	45	0,7	2,5	0,2
ISIS 588834	Дезокси, MOE и cEt	40	0,6	3,2	0,2
ISIS 588835	Дезокси, MOE и cEt	38	0,7	2,8	0,3
ISIS 588836	Дезокси, MOE и cEt	41	0,7	2,3	0,2
ISIS 588837	Дезокси, MOE и cEt	38	0,6	2,4	0,3
ISIS 588846	Дезокси, MOE и cEt	39	0,6	2,3	0,2
ISIS 588847	Дезокси, MOE и cEt	40	0,7	2,5	0,2
ISIS 588848	Дезокси, MOE и cEt	43	0,7	2,6	0,3
ISIS 588857	Дезокси, MOE и cEt	39	0,6	3,3	0,2
ISIS 588858	Дезокси, MOE и cEt	37	0,6	3,4	0,2
ISIS 588859	Дезокси, MOE и cEt	41	0,7	2,5	0,3
ISIS 588861	Дезокси, MOE и cEt	39	0,6	2,6	0,4
ISIS 588862	Дезокси, MOE и cEt	34	0,6	2,5	0,4
ISIS 588863	Дезокси, MOE и cEt	40	0,6	2,7	0,3
ISIS 588864	Дезокси, MOE и cEt	40	0,7	2,3	0,2
ISIS 588866	Дезокси, MOE и cEt	45	0,7	3,0	0,2
ISIS 594430	3-10-3 cEt	39	0,6	2,2	0,2
ISIS 594431	3-10-3 cEt	36	0,6	3,2	0,2
ISIS 594432	3-10-3 cEt	31	0,4	1,9	0,1

Исследование 5 (с MOE-гэпмерами, (S) cEt-гэпмерами и дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотидами)

Группам 8-9-недельных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 50 мг/кг олигонуклеотида ISIS один раз в неделю в течение 6 недель. Двум группам самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина, креатинина и АМК в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек за

пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 46

5 Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 42 день

	Химическая структура	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	Креатинин (мг/дл)	АМК (мг/дл)
ФБР	-	33	84	2,9	0,2	28
ФБР	-	32	65	2,5	0,1	27
ISIS 532692	5-10-5 MOE	363	281	3,0	0,2	30
ISIS 532770	5-10-5 MOE	69	100	2,9	0,1	28
ISIS 532775	5-10-5 MOE	371	333	2,6	0,1	29
ISIS 532800	5-10-5 MOE	104	106	2,7	0,1	31
ISIS 532809	5-10-5 MOE	69	127	2,8	0,1	26
ISIS 588540	5-10-5 MOE	66	110	2,8	0,1	26
ISIS 588838	3-10-3 cEt	391	330	2,9	0,1	25
ISIS 588842	Дезокси, MOE и cEt	224	264	2,6	0,1	26
ISIS 588843	3-10-3 cEt	185	160	2,8	0,1	24
ISIS 588844	Дезокси, MOE и cEt	304	204	2,7	0,1	25
ISIS 588851	Дезокси, MOE и cEt	186	123	2,7	0,1	31
ISIS 588854	Дезокси, MOE и cEt	1232	925	2,7	0,1	25
ISIS 588855	Дезокси, MOE и cEt	425	321	2,7	0,1	28
ISIS 588856	Дезокси, MOE и cEt	78	101	2,4	0,1	31
ISIS 588865	Дезокси, MOE и cEt	126	145	2,5	0,1	23
ISIS 588867	Дезокси, MOE и cEt	108	112	2,5	0,1	32
ISIS 588868	Дезокси, MOE и cEt	61	124	2,5	0,1	28
ISIS 588870	Дезокси, MOE и cEt	48	69	2,4	0,1	31
ISIS 588871	Дезокси, MOE и cEt	723	881	2,5	0,1	24
ISIS 588872	Дезокси, MOE и cEt	649	654	2,7	0,1	26

Значения массы

Массу тела мышей измеряли в 40 день. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей в 42 день. Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения массы за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 47

15 Значения массы (г) для мышей CD1

	Химическая структура	Тело	Почка	Печень	Селезенка
ФБР	-	46	0,7	2,3	0,2

ФБР	-	44	0,7	2,3	0,2
ISIS 532692	5-10-5 MOE	44	0,6	2,8	0,2
ISIS 532770	5-10-5 MOE	43	0,6	2,2	0,2
ISIS 532775	5-10-5 MOE	43	0,6	2,8	0,2
ISIS 532800	5-10-5 MOE	47	0,7	2,9	0,2
ISIS 532809	5-10-5 MOE	44	0,7	2,6	0,2
ISIS 588540	5-10-5 MOE	44	0,7	2,5	0,2
ISIS 588838	3-10-3 cEt	45	0,7	3,1	0,2
ISIS 588842	Дезокси, MOE и cEt	41	0,6	2,6	0,2
ISIS 588843	3-10-3 cEt	43	0,7	2,9	0,2
ISIS 588844	Дезокси, MOE и cEt	43	0,7	2,8	0,2
ISIS 588851	Дезокси, MOE и cEt	46	0,6	2,6	0,2
ISIS 588854	Дезокси, MOE и cEt	45	0,7	4,1	0,2
ISIS 588855	Дезокси, MOE и cEt	44	0,7	2,9	0,3
ISIS 588856	Дезокси, MOE и cEt	44	0,7	3,2	0,2
ISIS 588865	Дезокси, MOE и cEt	45	0,7	2,6	0,3
ISIS 588867	Дезокси, MOE и cEt	46	0,7	3,2	0,3
ISIS 588868	Дезокси, MOE и cEt	42	0,7	2,9	0,3
ISIS 588870	Дезокси, MOE и cEt	43	0,6	2,2	0,2
ISIS 588871	Дезокси, MOE и cEt	41	0,7	3,1	0,2
ISIS 588872	Дезокси, MOE и cEt	39	0,6	3,2	0,3

Исследование 6 (с дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотидами)

Группам 8-9-недельных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 50 мг/кг дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотидов один раз в неделю в течение 6 недель. Двум группам самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина, креатинина, билирубина и АМК в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 48

Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 45 день

	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	Креатинин (мг/дл)	Билирубин (мг/дл)	АМК (мг/дл)

ФБР	39	78	3,4	0,2	0,2	31
ФБР	37	59	2,9	0,1	0,2	27
ISIS 599552	167	208	3,0	0,1	0,2	32
ISIS 599553	43	86	2,9	0,1	0,2	28
ISIS 599554	57	101	2,2	0,2	0,2	31
ISIS 599569	469	530	3,5	0,2	0,3	27
ISIS 599577	37	84	2,9	0,1	0,1	31
ISIS 599578	45	104	2,8	0,1	0,2	30
ISIS 599581	54	88	3,1	0,1	0,2	31
ISIS 599590	1741	1466	3,1	0,1	0,3	25
ISIS 599591	2230	1183	3,2	0,1	0,3	27
ISIS 601209	68	104	2,9	0,1	0,2	30
ISIS 601212	1795	968	3,2	0,1	0,3	22
ISIS 601215	424	385	3,1	0,1	0,4	25
ISIS 601216	90	125	2,9	0,1	0,2	29
ISIS 601276	946	366	2,9	0,1	0,5	31
ISIS 601282	831	540	3,3	0,2	0,2	32

Значения массы

Массу тела мышей измеряли в 40 день. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей в 45 день. Результаты представлены в 5 таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения массы за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 49

Значения массы (г) для мышей CD1

	Тело	Почка	Печень	Селезенка
ФБР	40	0,7	2,1	0,2
ФБР	42	0,8	2,3	0,2
ISIS 599552	38	0,6	2,3	0,2
ISIS 599553	39	0,7	2,2	0,2
ISIS 599554	39	0,7	2,4	0,2
ISIS 599569	39	0,7	2,2	0,2
ISIS 599577	41	0,7	2,5	0,2
ISIS 599578	37	0,6	2,0	0,2
ISIS 599581	40	0,6	2,5	0,2
ISIS 599590	34	0,6	3,5	0,2
ISIS 599591	38	0,8	2,7	0,2
ISIS 601209	42	0,7	2,6	0,3
ISIS 601212	38	0,6	2,9	0,2
ISIS 601215	36	0,7	2,6	0,2
ISIS 601216	42	0,6	2,7	0,2
ISIS 601276	42	0,7	3,2	0,2
ISIS 601282	38	0,7	3,2	0,2

Исследование 7 (с МОЕ-гэпмерами и дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами)

Группам 8-9-недельных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг олигонуклеотидов ISIS один раз в неделю в течение 6 недель. Одной группе самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина, креатинина и АМК в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции печени или почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 50

Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 45 день

	Химическая структура	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	Креатинин (мг/дл)	АМК (мг/дл)
ФБР	-	120	102	2,7	0,2	26
ISIS 588842	Дезокси, МОЕ и сEt	177	164	2,7	0,1	23
ISIS 588843	Дезокси, МОЕ и сEt	98	194	2,7	0,1	24
ISIS 588851	Дезокси, МОЕ и сEt	91	142	2,6	0,1	23
ISIS 588856	Дезокси, МОЕ и сEt	78	110	2,7	0,1	23
ISIS 599024	3-10-4 МОЕ	91	108	2,7	0,1	23
ISIS 599087	5-7-5 МОЕ	198	183	2,6	0,2	28
ISIS 599093	5-7-5 МОЕ	3285	2518	2,6	0,2	24
ISIS 599149	4-8-5 МОЕ	30	64	2,9	0,2	25
ISIS 599155	4-8-5 МОЕ	145	189	2,6	0,2	25
ISIS 599202	5-8-5 МОЕ	150	128	2,8	0,2	23
ISIS 599203	5-8-5 МОЕ	111	127	2,8	0,2	24
ISIS 599208	5-8-5 МОЕ	146	178	2,9	0,2	22
ISIS 599261	3-10-5 МОЕ	144	165	2,8	0,2	26
ISIS 599267	3-10-5 МОЕ	96	132	2,6	0,2	27
ISIS 599268	3-10-5 МОЕ	87	115	2,6	0,1	23
ISIS 599322	6-7-6 МОЕ	115	138	2,7	0,1	22
ISIS 599374	5-9-5 МОЕ	375	271	2,6	0,1	21
ISIS 599378	5-9-5 МОЕ	77	99	2,7	0,1	23
ISIS 599441	6-8-6 МОЕ	150	250	2,9	0,1	23

Значения массы

Массу тела мышей измеряли в 44 день. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей в 49 день. Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения массы за пределами

5 диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 51

Значения массы (г) для мышей CD1

	Химическая структура	Тело	Почка	Печень	Селезенка
ФБР	-	39	0,6	1,9	0,1
ISIS 588842	Дезокси, MOE и cEt	38	0,5	2,1	0,1
ISIS 588843	Дезокси, MOE и cEt	41	0,6	2,4	0,2
ISIS 588851	Дезокси, MOE и cEt	42	0,6	2,2	0,2
ISIS 588856	Дезокси, MOE и cEt	42	0,7	2,6	0,2
ISIS 599024	3-10-4 MOE	41	0,6	4,0	0,2
ISIS 599087	5-7-5 MOE	44	0,8	2,6	0,3
ISIS 599093	5-7-5 MOE	39	0,6	2,3	0,2
ISIS 599149	4-8-5 MOE	42	0,7	2,8	0,2
ISIS 599155	4-8-5 MOE	41	0,7	2,1	0,2
ISIS 599202	5-8-5 MOE	43	0,6	2,6	0,2
ISIS 599203	5-8-5 MOE	42	0,6	2,6	0,2
ISIS 599208	5-8-5 MOE	40	0,6	2,1	0,2
ISIS 599261	3-10-5 MOE	39	0,7	3,4	0,3
ISIS 599267	3-10-5 MOE	42	0,8	2,5	0,3
ISIS 599268	3-10-5 MOE	41	0,7	2,1	0,2
ISIS 599322	6-7-6 MOE	43	0,6	2,2	0,2
ISIS 599374	5-9-5 MOE	37	0,6	2,2	0,2
ISIS 599378	5-9-5 MOE	43	0,7	2,7	0,2
ISIS 599441	6-8-6 MOE	42	0,6	2,5	0,3

Исследование 8 (с MOE-гэпмерами, дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотидами, и cEt-гэпмерами)

Группам 8-9-недельных самцов мышей CD1 подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг MOE-гэпмеров или 50 мг/кг дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотидов или cEt-гэпмеров один раз в неделю в течение 6 недель. Одной группе самцов мышей CD1

15 подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последней дозы, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Химические маркеры плазмы

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени и почек измеряли уровни трансаминаз, альбумина, креатинина и АМК в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже.

5

Таблица 52

Химические маркеры в плазме мышей CD1 в 43 день

	Химическая структура	Доза (мг/кг/неделя)	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)	Креатинин (мг/дл)	АМК (мг/дл)
ФБР	-	-	37	57	2,5	0,08	26
ISIS 532770	5-10-5 MOE	100	57	73	2,5	0,07	24
ISIS 532800	5-10-5 MOE	100	74	126	2,8	0,10	26
ISIS 532809	5-10-5 MOE	100	83	73	2,5	0,07	23
ISIS 588540	5-10-5 MOE	100	106	102	2,7	0,09	27
ISIS 588544	5-10-5 MOE	100	66	62	2,6	0,10	24
ISIS 588548	5-10-5 MOE	100	48	67	2,6	0,08	23
ISIS 588550	5-10-5 MOE	100	65	106	2,5	0,10	25
ISIS 588553	5-10-5 MOE	100	78	90	2,6	0,09	25
ISIS 588555	5-10-5 MOE	100	94	89	2,5	0,08	23
ISIS 588848	Дезокси, MOE и cEt	50	38	54	2,3	0,07	25
ISIS 594430	3-10-3 cEt	50	63	72	2,5	0,10	27

Значения массы

- 10 Массу тела мышей измеряли в 36 день. Также измеряли массу органов, печени, почки и селезенки после умерщвления мышей в 43 день. Результаты для массы органов выражали в виде отношения к массе тела и приводили к соотношению для контроля ФБР.

Таблица 53

Масса органа/масса тела (МТ) для мышей CD1

15

	Химическая структура	Доза (мг/кг/неделя)	Почка/МТ	Печень/МТ	Селезенка/МТ
ФБР	-	-	1,0	1,0	1,0
ISIS 532770	5-10-5 MOE	100	1,4	1,1	1,0
ISIS 532800	5-10-5 MOE	100	1,5	1,1	0,9
ISIS 532809	5-10-5 MOE	100	1,3	1,2	0,9

ISIS 588540	5-10-5 MOE	100	1,3	1,2	1,0
ISIS 588544	5-10-5 MOE	100	1,6	1,1	1,0
ISIS 588548	5-10-5 MOE	100	1,7	1,2	1,0
ISIS 588550	5-10-5 MOE	100	1,5	1,2	1,0
ISIS 588553	5-10-5 MOE	100	1,5	1,0	0,8
ISIS 588555	5-10-5 MOE	100	1,8	1,2	1,0
ISIS 588848	Дезокси, MOE и cEt	50	1,3	1,0	0,9
ISIS 594430	3-10-3 cEt	50	1,4	1,1	0,9

Анализы для определения уровней цитокинов

Кровь, полученную от всех групп мышей, отправляли в Antech Diagnostics для измерения уровней различных цитокинов, таких как IL-6, MDC, MIP1 β , IP-10, MCP1, MIP-1 α и RANTES. Результаты представлены в таблице 54.

Таблица 54

Уровни цитокинов (пг/мл) в плазме мышей CD1

	Химическая структура	IL-6	MDC	MIP1 β	IP-10	MCP1	MIP-1 α	RANTES
ФБР	-	70	16	23	20	17	6	2
ISIS 532770	5-10-5 MOE	101	18	146	116	101	24	6
ISIS 532800	5-10-5 MOE	78	17	83	53	105	1	3
ISIS 532809	5-10-5 MOE	66	19	60	32	55	20	4
ISIS 588540	5-10-5 MOE	51	18	126	70	75	4	3
ISIS 588544	5-10-5 MOE	157	14	94	34	102	1	3
ISIS 588548	5-10-5 MOE	164	12	90	66	84	10	4
ISIS 588550	5-10-5 MOE	58	21	222	124	157	3	5
ISIS 588553	5-10-5 MOE	62	14	183	60	103	9	4
ISIS 588555	5-10-5 MOE	70	19	172	171	178	16	9
ISIS 588848	Дезокси, MOE и cEt	59	13	61	27	63	12	4
ISIS 594430	3-10-3 cEt	48	14	56	38	85	10	3

10 Гематологические анализы

Кровь, полученную от всех групп мышей, отправляли в Antech Diagnostics для измерения гематокрита (HCT), а также различных клеток крови, таких как лейкоциты (WBC), эритроциты (RBC) и тромбоциты, и общего содержания гемоглобина (Hb). Результаты представлены в таблице 55.

15

Таблица 55

Гематологические маркеры в плазме мышей CD1

	Химическая	HCT	Hb	WBC	RBC	Тромбоциты

	структура	(%)	(г/дл)	(10 ³ /мкл)	(10 ⁶ /мкл)	(10 ³ /мкл)
ФБР	-	46	15	7	9	960
ISIS 532770	5-10-5 MOE	45	14	5	9	879
ISIS 532800	5-10-5 MOE	45	14	5	9	690
ISIS 532809	5-10-5 MOE	46	14	6	9	1005
ISIS 588540	5-10-5 MOE	49	15	6	10	790
ISIS 588544	5-10-5 MOE	36	11	7	7	899
ISIS 588548	5-10-5 MOE	46	14	6	9	883
ISIS 588550	5-10-5 MOE	42	13	8	8	721
ISIS 588553	5-10-5 MOE	45	14	6	9	719
ISIS 588555	5-10-5 MOE	43	13	8	9	838
ISIS 588848	Дезокси, MOE и cEt	40	15	8	10	840
ISIS 594430	3-10-3 cEt	45	14	8	9	993

Пример 13: переносимость антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на CFB человека, у крыс линии Sprague-Dawley

Крысы линии Sprague-Dawley представляют собой многоцелевую модель, используемую для оценки безопасности и эффективности. Крыс лечили антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS из исследований, описанных в примерах выше, и оценивали на предмет изменений уровней различных химических маркеров плазмы.

Исследование 1 (с MOE-гэпмерами 5-10-5)

7-8-недельных самцов крыс линии Sprague-Dawley содержали в условиях 12-часового цикла свет/темнота и кормили без ограничения обычным кормом для крыс Purina, рацион 5001. Группам из 4 крыс линии Sprague-Dawley каждая подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг MOE-гэпмеров 5-10-5 один раз в неделю в течение 6 недель. Одной контрольной группе из 6 крыс подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени измеряли уровни трансаминаз в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни АЛТ (аланинтрансаминазы) и АСТ (аспартаттрансаминазы) в плазме, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любых маркеров функции печени за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 56

Маркеры функции печени у крыс линии Sprague-Dawley

	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)
ФБР	66	134
ISIS 588544	101	329
ISIS 588550	69	157
ISIS 588553	88	304
ISIS 588554	202	243
ISIS 588555	94	113
ISIS 588556	102	117
ISIS 588560	206	317
ISIS 588564	292	594

Функция почек

- 5 Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию почек измеряли уровни азота мочевины крови (АМК) и креатинина в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400е, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции почек за пределами
- 10 диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 57

Маркеры функции почек (мг/дл) у крыс линии Sprague-Dawley

	АМК	Креатинин
ФБР	18	3,5
ISIS 588544	21	3,1
ISIS 588550	21	3,0
ISIS 588553	22	2,8
ISIS 588554	23	3,0
ISIS 588555	22	3,5
ISIS 588556	21	3,2
ISIS 588560	26	2,4
ISIS 588564	24	2,7

- 15
- Значения массы*
- Измерение массы тела производили в 39 день. Массу печени, сердца, селезенки и почки измеряли в конце исследования в 42 день, и результаты представлены в таблице
- 20 ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали любые изменения массы органов за

пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 58

Значения массы (г)

	Тело	Печень	Селезенка	Почка
ФБР	422	16	1,2	3,9
ISIS 588544	353	15	1,7	2,9
ISIS 588550	321	14	2,1	3,2
ISIS 588553	313	15	2,3	3,2
ISIS 588554	265	11	1,6	2,7
ISIS 588555	345	14	1,4	3,3
ISIS 588556	328	13	1,7	3,1
ISIS 588560	270	13	2,4	3,0
ISIS 588564	253	12	2,9	3,0

Исследование 2 (с дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотидами)

9-10-недельных самцов крыс линии Sprague-Dawley содержали в условиях 12- часового цикла свет/темнота и кормили без ограничения обычным кормом для крыс Purina, рацион 5001. Группам из 4 крыс линии Sprague-Dawley каждая подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг дезокси-, MOE- и cEt-олигонуклеотидов один раз в неделю в течение 6 недель. Двум контрольным группам из 3 крыс каждая подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени измеряли уровни трансаминаз в плазме в 42 день с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни АЛТ (аланин-трансаминазы) и АСТ (аспартат-трансаминазы), и альбумина в плазме, и результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любых маркеров функции печени за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 59

Маркеры функции печени у крыс линии Sprague-Dawley

	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)
ФБР	55	150	3,4
ФБР	64	91	3,5
ISIS 588554	52	92	3,2
ISIS 588835	971	844	4,1
ISIS 588842	317	359	3,8
ISIS 588843	327	753	2,9
ISIS 588846	70	111	3,2
ISIS 588847	65	100	3,0
ISIS 588864	91	109	3,0
ISIS 594430	85	106	3,7

Функция почек

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию почек измеряли уровни азота мочевины крови (АМК) и креатинина в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

10

Таблица 60

Маркеры функции почек (мг/дл) у крыс линии Sprague-Dawley

	АМК	Креатинин
ФБР	17	0,4
ФБР	21	0,4
ISIS 588554	20	0,4
ISIS 588835	23	0,5
ISIS 588842	22	0,4
ISIS 588843	51	0,4
ISIS 588846	25	0,5
ISIS 588847	23	0,5
ISIS 588864	23	0,4
ISIS 594430	22	0,5

Значения массы

Измерение массы тела производили в 39 день. Массу печени, сердца, селезенки и почки измеряли в конце исследования в 42 день, и результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали любые изменения массы органов за

15

пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 61

Значения массы (г)

	Тело	Печень	Селезенка	Почка
ФБР	466	16	0,9	3,8
ФБР	485	16	0,9	3,6
ISIS 588554	393	15	2,3	2,6
ISIS 588835	387	16	1,0	3,3
ISIS 588842	414	22	1,5	3,7
ISIS 588843	427	20	2,5	4,2
ISIS 588846	366	16	2,1	3,3
ISIS 588847	402	15	1,6	3,1
ISIS 588864	364	15	2,1	3,8
ISIS 594430	420	16	1,2	3,6

Исследование 3 (с МОЕ-гэпмерами)

9-10-недельных самцов крыс линии Sprague-Dawley содержали в условиях 12- часового цикла свет/темнота и кормили без ограничения обычным кормом для крыс Purina, рацион 5001. Группам из 4 крыс линии Sprague-Dawley каждая подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг МОЕ-гэпмеров один раз в неделю в течение 6 недель. Одной контрольной группе из 6 крыс подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени измеряли уровни трансаминаз в плазме в 43 день с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни АЛТ (аланин-трансаминазы) и АСТ (аспартат-трансаминазы) в плазме, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любых маркеров функции печени за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 62

Маркеры функции печени у крыс линии Sprague-Dawley

	Химическая	АЛТ	АСТ	Альбумин

	структура	(МЕ/л)	(МЕ/л)	(г/дл)
ФБР	-	52	110	3,7
ISIS 588563	5-10-5 MOE	175	291	2,9
ISIS 599024	3-10-4 MOE	139	173	1,4
ISIS 599093	5-7-5 MOE	116	238	2,6
ISIS 599149	4-8-5 MOE	232	190	3,4
ISIS 599155	4-8-5 MOE	108	215	2,5
ISIS 599202	5-8-5 MOE	65	86	3,5
ISIS 599203	5-8-5 MOE	71	97	3,1
ISIS 599208	5-8-5 MOE	257	467	1,9
ISIS 599261	3-10-5 MOE	387	475	1,5
ISIS 599267	3-10-5 MOE	201	337	2,7

Функция почек

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию почек измеряли уровни азота мочевины крови (АМК) и креатинина в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400е, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 63

Маркеры функции почек (мг/дл) у крыс линии Sprague-Dawley

	Химическая структура	АМК	Креатинин
ФБР	-	16	0,3
ISIS 588563	5-10-5 MOE	26	0,4
ISIS 599024	3-10-4 MOE	135	1,2
ISIS 599093	5-7-5 MOE	29	0,4
ISIS 599149	4-8-5 MOE	23	0,4
ISIS 599155	4-8-5 MOE	29	0,4
ISIS 599202	5-8-5 MOE	19	0,4
ISIS 599203	5-8-5 MOE	22	0,4
ISIS 599208	5-8-5 MOE	26	0,3
ISIS 599261	3-10-5 MOE	228	1,6
ISIS 599267	3-10-5 MOE	24	0,4

Значения массы

Измерение массы тела производили в 39 день. Массу печени, сердца, селезенки и почки измеряли в конце исследования в 42 день, и результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали любые изменения массы органов за

пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 64

Значения массы (г)

	Химическая структура	Тело	Печень	Селезенка	Почка
ФБР	-	471	16	1,0	4,1
ISIS 588563	5-10-5 MOE	311	16	3,4	4,1
ISIS 599024	3-10-4 MOE	297	11	1,0	3,5
ISIS 599093	5-7-5 MOE	332	18	4,1	5,0
ISIS 599149	4-8-5 MOE	388	16	2,3	3,7
ISIS 599155	4-8-5 MOE	290	15	2,9	4,5
ISIS 599202	5-8-5 MOE	359	13	1,3	3,2
ISIS 599203	5-8-5 MOE	334	14	1,8	3,3
ISIS 599208	5-8-5 MOE	353	29	4,7	4,6
ISIS 599261	3-10-5 MOE	277	10	0,9	3,2
ISIS 599267	3-10-5 MOE	344	21	3,9	4,7

Исследование 4 (с MOE-гэпмерами)

9-10-недельных самцов крыс линии Sprague-Dawley содержали в условиях 12- часового цикла свет/темнота и кормили без ограничения обычным кормом для крыс Purina, рацион 5001. Группам из 4 крыс линии Sprague-Dawley каждая подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг MOE-гэпмеров один раз в неделю в течение 6 недель. Одной контрольной группе из 6 крыс подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени измеряли уровни трансаминаз в плазме в 42 день с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни АЛТ (аланин-трансаминазы) и АСТ (аспартат-трансаминазы) в плазме, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любых маркеров функции печени за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 65

Маркеры функции печени у крыс линии Sprague-Dawley

	Химическая структура	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)
ФБР	-	48	77	3,9
ISIS 532800	5-10-5 MOE	72	111	3,4
ISIS 532809	5-10-5 MOE	59	89	3,8
ISIS 588540	5-10-5 MOE	146	259	3,8
ISIS 599268	3-10-5 MOE	175	206	2,7
ISIS 599322	6-7-6 MOE	523	567	3,3
ISIS 599374	5-9-5 MOE	114	176	3,0
ISIS 599378	5-9-5 MOE	124	116	3,2
ISIS 599380	5-9-5 MOE	148	210	3,4
ISIS 599441	6-8-6 MOE	51	91	2,6

Функция почек

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию почек измеряли уровни азота мочевины крови (АМК) и креатинина в плазме с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400е, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 66

Маркеры функции почек (мг/дл) у крыс линии Sprague-Dawley

	Химическая структура	АМК	Креатинин
ФБР	-	15	0,4
ISIS 532800	5-10-5 MOE	26	0,5
ISIS 532809	5-10-5 MOE	18	0,5
ISIS 588540	5-10-5 MOE	22	0,5
ISIS 599268	3-10-5 MOE	28	0,5
ISIS 599322	6-7-6 MOE	24	0,5
ISIS 599374	5-9-5 MOE	29	0,5
ISIS 599378	5-9-5 MOE	22	0,4
ISIS 599380	5-9-5 MOE	26	0,5
ISIS 599441	6-8-6 MOE	24	0,4

15 Значения массы

Измерение массы тела производили в 39 день. Массу печени, сердца, селезенки и почки измеряли в конце исследования в 42 день, и результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали любые изменения массы органов за

пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 67

Значения массы (г)

	Химическая структура	Тело	Печень	Селезенка	Почка
ФБР	-	502	16	0,9	3,7
ISIS 532800	5-10-5 MOE	376	16	2,0	3,4
ISIS 532809	5-10-5 MOE	430	16	1,4	3,4
ISIS 588540	5-10-5 MOE	391	16	1,8	3,5
ISIS 599268	3-10-5 MOE	332	16	3,6	3,6
ISIS 599322	6-7-6 MOE	348	13	2,1	3,4
ISIS 599374	5-9-5 MOE	302	12	2,0	3,3
ISIS 599378	5-9-5 MOE	332	11	1,1	2,8
ISIS 599380	5-9-5 MOE	350	11	1,5	3,3
ISIS 599441	6-8-6 MOE	368	16	2,5	3,3

Исследование 5 (с MOE-гэпмерами и дезокси-, MOE- и сEt-олигонуклеотидами)

9-10-недельных самцов крыс линии Sprague-Dawley содержали в условиях 12- часового цикла свет/темнота и кормили без ограничения обычным кормом для крыс Purina, рацион 5001. Группам из 4 крыс линии Sprague-Dawley каждая подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг MOE-гэпмера или 50 мг/кг дезокси-, MOE- и сEt- олигонуклеотидов один раз в неделю в течение 6 недель. Одной контрольной группе из 4 крыс подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени измеряли уровни трансаминаз в плазме в 42 день с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни АЛТ (аланин-трансаминазы) и АСТ (аспартат-трансаминазы) в плазме, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любых маркеров функции печени за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 68

Маркеры функции печени у крыс линии Sprague-Dawley

	Химическая структура	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)
ФБР	-	49	74	3,3
ISIS 532770	5-10-5 МОЕ	95	132	3,3
ISIS 588851	Дезокси, МОЕ и сEt	47	72	3,1
ISIS 588856	Дезокси, МОЕ и сEt	56	75	3,0
ISIS 588865	Дезокси, МОЕ и сEt	62	84	2,9
ISIS 588867	Дезокси, МОЕ и сEt	73	214	2,9
ISIS 588868	Дезокси, МОЕ и сEt	59	83	3,1
ISIS 588870	Дезокси, МОЕ и сEt	144	144	3,4

Функция почек

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию почек измеряли уровни азота мочевины крови (АМК) и креатинина в плазме и моче с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 69

Маркеры функции почек (мг/дл) в плазме крыс линии Sprague-Dawley

	Химическая структура	АМК	Креатинин
ФБР	-	18	0,3
ISIS 532770	5-10-5 МОЕ	20	0,4
ISIS 588851	Дезокси, МОЕ и сEt	20	0,4
ISIS 588856	Дезокси, МОЕ и сEt	22	0,4
ISIS 588865	Дезокси, МОЕ и сEt	24	0,5
ISIS 588867	Дезокси, МОЕ и сEt	22	0,4
ISIS 588868	Дезокси, МОЕ и сEt	19	0,4
ISIS 588870	Дезокси, МОЕ и сEt	20	0,5

Таблица 70

Маркеры функции почек (мг/дл) в моче крыс линии Sprague-Dawley

	Химическая структура	Общий белок	Креатинин
ФБР	-	80	92
ISIS 532770	5-10-5 МОЕ	466	69
ISIS 588851	Дезокси, МОЕ и сEt	273	64
ISIS 588856	Дезокси, МОЕ и сEt	259	68

ISIS 588865	Дезокси, МОЕ и сEt	277	67
ISIS 588867	Дезокси, МОЕ и сEt	337	68
ISIS 588868	Дезокси, МОЕ и сEt	326	75
ISIS 588870	Дезокси, МОЕ и сEt	388	82

Значения массы

Измерение массы тела производили в 39 день. Массу печени, сердца, селезенки и почки измеряли в конце исследования в 42 день, и результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали любые изменения массы органов за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 71

Значения массы (г)

	Химическая структура	Тело	Печень	Селезенка	Почка
ФБР	-	489	16	0,9	3,5
ISIS 532770	5-10-5 МОЕ	372	15	1,7	3,1
ISIS 588851	Дезокси, МОЕ и сEt	285	14	1,4	3,2
ISIS 588856	Дезокси, МОЕ и сEt	415	15	1,1	3,3
ISIS 588865	Дезокси, МОЕ и сEt	362	14	2,0	3,3
ISIS 588867	Дезокси, МОЕ и сEt	406	15	2,4	3,4
ISIS 588868	Дезокси, МОЕ и сEt	399	15	1,5	3,4
ISIS 588870	Дезокси, МОЕ и сEt	446	14	1,4	3,3

Исследование 6 (с МОЕ-гэпмерами, дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотидами, и сEt-гэпмерами)

Самцов крыс содержали в условиях 12-часового цикла свет/темнота и кормили без ограничения обычным кормом для крыс Purina, рацион 5001. Группам из 4 крыс каждая подкожно вводили путем инъекции 100 мг/кг МОЕ-гэпмеров или 50 мг/кг дезокси-, МОЕ- и сEt-олигонуклеотида или сEt-гэпмера один раз в неделю в течение 6 недель. Одной контрольной группе из 4 крыс подкожно вводили путем инъекции ФБР один раз в неделю в течение 6 недель. Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени измеряли уровни трансаминаз в плазме в 42 день с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни АЛТ (аланин-трансаминазы) и АСТ (аспартат-трансаминазы) в плазме, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в таблице ниже.

Таблица 72

Маркеры функции печени

	Химическая структура	Доза (мг/кг/неделя)	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Альбумин (г/дл)
ФБР	-	-	54	73	4,3
ISIS 532770	5-10-5 МОЕ	100	57	114	4,4
ISIS 532800	5-10-5 МОЕ	100	176	180	4,3
ISIS 532809	5-10-5 МОЕ	100	71	132	4,1
ISIS 588540	5-10-5 МОЕ	100	89	202	4,4
ISIS 588544	5-10-5 МОЕ	100	75	152	3,9
ISIS 588548	5-10-5 МОЕ	100	50	71	4,1
ISIS 588550	5-10-5 МОЕ	100	80	133	3,6
ISIS 588553	5-10-5 МОЕ	100	59	112	3,9
ISIS 588555	5-10-5 МОЕ	100	97	142	3,8
ISIS 588848	Дезокси, МОЕ и cEt	50	53	82	3,9
ISIS 594430	3-10-3 cEt	50	198	172	4,4

5 Функция почек

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию почек измеряли уровни общего белка и креатинина в моче с использованием автоматического анализатора для клинической биохимии (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в таблице ниже. Олигонуклеотиды ISIS, которые вызывали изменения уровней любого из маркеров функции почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов, исключали из дальнейших исследований.

Таблица 73

Соотношение общий белок/креатинин в моче крыс

	Химическая структура	Доза (мг/кг/неделя)	Соотношение белок/креатинин
ФБР	-	-	1,1
ISIS 532770	5-10-5 МОЕ	100	8,3
ISIS 532800	5-10-5 МОЕ	100	6,5
ISIS 532809	5-10-5 МОЕ	100	6,1
ISIS 588540	5-10-5 МОЕ	100	10,1
ISIS 588544	5-10-5 МОЕ	100	7,9
ISIS 588548	5-10-5 МОЕ	100	6,6
ISIS 588550	5-10-5 МОЕ	100	7,6
ISIS 588553	5-10-5 МОЕ	100	7,0
ISIS 588555	5-10-5 МОЕ	100	6,2
ISIS 588848	Дезокси, МОЕ и cEt	50	5,2
ISIS 594430	3-10-3 cEt	50	5,3

Значения массы

Измерение массы тела производили в 39 день. Массу печени, сердца, селезенки и почки измеряли в конце исследования в 42 день, и результаты представлены в таблице ниже. Результаты для массы органов выражали в виде отношения к массе тела и приводили к соотношению для контроля ФБР.

Таблица 74

Соотношения масса органа/масса тела (МТ)

	Химическая структура	Доза (мг/кг/неделя)	Селезенка/МТ	Печень/МТ	Почка/МТ
ФБР	-	-	1,0	1,0	1,0
ISIS 532770	5-10-5 МОЕ	100	2,0	1,2	1,0
ISIS 532800	5-10-5 МОЕ	100	2,8	1,3	1,0
ISIS 532809	5-10-5 МОЕ	100	2,2	1,1	1,0
ISIS 588540	5-10-5 МОЕ	100	2,2	1,4	1,0
ISIS 588544	5-10-5 МОЕ	100	2,5	1,3	1,1
ISIS 588548	5-10-5 МОЕ	100	2,1	1,3	1,1
ISIS 588550	5-10-5 МОЕ	100	3,9	1,4	1,1
ISIS 588553	5-10-5 МОЕ	100	4,1	1,4	1,4
ISIS 588555	5-10-5 МОЕ	100	1,8	1,3	1,0
ISIS 588848	Дезокси, МОЕ и cEt	50	3,1	1,3	1,1
ISIS 594430	3-10-3 cEt	50	1,7	1,0	1,1

Пример 14: эффективность антисмысловых олигонуклеотидов в отношении мРНК CFB у трансгенных по hCFB мышей

Отобранные соединения тестировали на предмет эффективности у трансгенных по CFB человека мышей, линия-основатель #6. Ген CFB человека расположен на хромосоме 6: положение 31913721-31919861. Для получения трансгенных мышей, экспрессирующих ген CFB человека, выбирали фосмиду (Fosmid) (ABC14-50933200C23), содержащую последовательность CFB. Рестрикционные ферменты Cla I (31926612) и Age I (31926815) использовали для получения фрагмента длиной 22127 пар оснований, содержащего ген CFB, для пронулярной инъекции. ДНК подтверждали путем анализа с рестрикционными ферментами с использованием Pvu I. Фрагмент ДНК длиной 22127 пар оснований вводили путем инъекции эмбрионам C57BL/6NTac. Выводили 6 положительных основателей. Основатель #6 экспрессировал мРНК CFB печени человека и его скрещивали с 3-им поколением. Потомство мышей 3-го поколения использовали для

оценки антисмысловых олигонуклеотидов (ASO) CFB человека на предмет уменьшения мРНК CFB человека.

Лечение

Группам из 3 мышей каждая подкожно вводили путем инъекции 50 мг/кг олигонуклеотидов ISIS два раза в неделю в течение первой недели с последующим введением 50 мг/кг олигонуклеотидов ISIS один раз в неделю в течение еще трех недель. Одной контрольной группе из 4 мышей подкожно вводили путем инъекции ФБР два раза в неделю в течение 2 недель в течение первой недели в течение еще трех недель. Через сорок восемь часов после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и брали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ РНК

В конце периода введения доз РНК экстрагировали из печени и почки для анализа уровней мРНК CFB методом ПЦР в режиме реального времени. Уровни мРНК CFB человека измеряли с использованием набора праймер-зонд человека RTS3459. Уровни мРНК CFB приводили к RIBOGREEN®, а также к гену «домашнего хозяйства», Циклофилину. Результаты рассчитывали в виде процента ингибирования экспрессии мРНК CFB по сравнению с контролем. Все антисмысловые олигонуклеотиды осуществляли ингибирование уровней мРНК CFB человека в печени.

Таблица 75

Процент снижения уровней мРНК CFB у мышей hCFB

№ ISIS	Приведенный к RIBOGREEN	Приведенный к Циклофилину
532770	86	87
532800	88	87
532809	69	69
588540	95	94
588544	91	91
588548	78	77
588550	89	88
588553	94	94
588555	94	94
588848	83	82
594430	78	76

Пример 15: антисмысловое ингибирование CFB мыши *in vivo*

Получали несколько антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на мРНК CFB мыши (номер доступа в GENBANK NM_008198.2, включенный в настоящее описание как SEQ ID NO: 5). Целевые сайты инициации и последовательности каждого

олигонуклеотида описаны в таблице ниже. Химерные антисмысловые олигонуклеотиды в таблице ниже получали в виде МОЕ-гэпмеров 5-10-5. Длина указанных гэпмеров составляла 20 нуклеозидов, при этом центральный гэп-сегмент содержал 10 2'-дезоксинуклеозидов и был фланкирован по обеим сторонам (в 5'- и 3'-направлениях) «крыльями», каждое из которых содержало 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5'-сегменте-крыле и каждый нуклеозид в 3'-сегменте-крыле содержал 2'-МОЕ-модификацию. Межнуклеозидные связи на протяжении каждого гэпмера представляли собой фосфоротиоатные (P=S) связи. Все остатки цитозина на протяжении каждого гэпмера представляли собой 5-метилцитозины.

10

Таблица 76

Гэпмеры, нацеленные на CFB мыши

№ ISIS	Последовательность	Целевой сайт инициации в SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO
516269	GCATAAGAGGGTACCAGCTG	2593	804
516272	GTCCTTTAGCCAGGGCAGCA	2642	805
516323	TCCACCCATGTTGTGCAAGC	1568	806
516330	CCACACCATGCCACAGAGAC	1826	807
516341	TTCCGAGTCAGGCTCTTCCC	2308	808

Лечение

15 Группам из четырех мышей C57BL/6 каждая вводили путем инъекции 50 мг/кг ISIS 516269, ISIS 516272, ISIS 516323, ISIS 516330 или ISIS 516341 каждую неделю в течение 3 недель. Контрольной группе мышей вводили фосфатный буферный раствор (ФБР) каждую неделю в течение 3 недель.

Анализ РНК CFB

20 В конце исследования РНК экстрагировали из ткани печени для анализа CFB методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора праймер-зонд RTS3430 (прямая последовательность GGGCAAACAGCAATTTGTGA, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 816; обратная последовательность TGGCTACCCACCTTCCTTGT, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 817; 25 последовательность зонда CTGGATACTGTCCCAATCCCGGTATTCCX, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 818). Уровни мРНК нормализовали с использованием RIBOGREEN®. Как показано в таблице ниже, некоторые антисмысловые олигонуклеотиды обеспечивали уменьшение CFB мыши относительно контроля ФБР. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля.

Таблица 77

Процент ингибирования мРНК CFB мыши у мышей C57BL/6

№ ISIS	%
516269	29
516272	72
516323	77
516330	62
516341	72

5 Анализ белка

Измеряли уровни белка CFB в почке, печени, плазме и в глазу путем вестерн-блоттинга с использованием антитела козы анти-CFB (Sigma Aldrich). Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля ФБР. «n/a» означает, что для данного образца не произведены измерения. Как показано в таблице ниже, антисмысловое ингибирование CFB олигонуклеотидами ISIS приводило к уменьшению белка CFB в различных тканях. Как показано в таблице ниже, системное введение олигонуклеотидов ISIS эффективно снижало уровни CFB в глазу.

Таблица 78

15 Процент ингибирования белка CFB мыши у мышей C57BL/6

№ ISIS	Почка	Печень	Плазма	Глаз
516269	20	58	n/a	70
516272	48	74	n/a	99
516323	73	85	90	93
516330	77	80	n/a	n/a
516341	80	88	68	n/a

Пример 16: дозозависимое антисмысловое ингибирование CFB мыши

Группам из четырех мышей C57BL/6 каждая вводили путем инъекции 25 мг/кг, 50 мг/кг или 100 мг/кг ISIS 516272 и ISIS 516323 каждую неделю в течение 6 недель. Другим двум группам мышей вводили путем инъекции 100 мг/кг ISIS 516330 или ISIS 516341 каждую неделю в течение 6 недель. Двум контрольным группам мышей вводили путем инъекции фосфатный буферный раствор (ФБР) каждую неделю в течение 6 недель.

Анализ РНК CFB

РНК экстрагировали из тканей печени и почки для анализа CFB методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора праймер-зонд RTS3430. Уровни мРНК нормализовали с использованием RIBOGREEN®. Как показано в таблице ниже,

антисмысловые олигонуклеотиды обеспечивали дозозависимое уменьшение CFB мыши относительно контроля ФБР. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля.

5

Таблица 79

Процент ингибирования мРНК CFB мыши у мышей C57BL/6

№ ISIS	Доза (мг/кг/неделя)	Печень	Почка
516272	25	39	32
	50	73	36
	100	87	42
516323	25	36	41
	50	65	47
	100	79	71
516330	100	85	45
516341	200	89	65

Анализ белка

Измеряли уровни белка CFB в плазме путем вестерн-блоттинга с использованием антитела козы анти-CFB (Sigma Aldrich). Как показано в таблице ниже, антисмысловое ингибирование CFB олигонуклеотидами ISIS приводило к уменьшению белка CFB. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля ФБР. «n/a» означает, что для данного образца не произведены измерения.

Уровни белка CFB также измеряли в глазу путем вестерн-блоттинга. Все группы лечения демонстрировали 95% ингибирование CFB, при этом измерения для некоторых образцов были ниже уровней детектирования для указанного анализа.

20

Таблица 80

Процент ингибирования белка CFB мыши у мышей C57BL/6

№ ISIS	Доза (мг/кг/неделя)	Печень
516272	25	32
	50	70
	100	83
516323	25	43
	50	80
	100	90
516330	100	n/a
516341	200	n/a

Пример 17: влияние антисмыслового ингибирования CFB в модели у мышей NZB/W F1

NZB/W F1 представляет собой старейшую классическую модель волчанки, когда у мышей развиваются тяжелые волчаночноподобные фенотипы, сопоставимые с фенотипами у пациентов с волчанкой (Theofilopoulos, A.N. and Dixon, F.J. *Advances in Immunology*, vol. 37, pp. 269–390, 1985). Данные волчаночноподобные фенотипы включают лимфаденопатию, спленомегалию, повышенный уровень антиядерных аутоантител (ANA) в сыворотке, включая IgG к двухцепочечной ДНК (dsДНК), большинство из которых представляют собой IgG2a и IgG3, и опосредуемый иммунными комплексами гломерулонефрит (GN), который обнаруживается в возрасте 5-6 месяцев и приводит к почечной недостаточности и смерти в возрасте 10-12 месяцев.

Исследование 1

Проводили исследование для демонстрации того, что лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, уменьшит патологию почек в модели у мышей. 17-недельных самок мышей NZB/W F1 приобретали у Jackson Laboratories. Группы из 16 мышей каждая получали дозы, составляющие 100 мкг/кг/неделя ISIS 516272 или ISIS 516323 ISIS, в течение 20 недель. Другая группа из 16 мышей получала дозы, составляющие 100 мкг/кг/неделя контрольного олигонуклеотида ISIS 141923, в течение 20 недель. Другая группа из 10 мышей получала дозы ФБР в течение 20 недель и служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали остальные группы. Терминальные конечные точки собирали через 48 часов после введения путем инъекции последней дозы.

Анализ РНК CFB

РНК экстрагировали из ткани печени и почки для анализа CFB методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора праймер-зонд RTS3430. Уровни мРНК нормализовали с использованием RIBOGREEN®. Как показано в таблице ниже, некоторые антисмысловые олигонуклеотиды обеспечивали уменьшение CFB мыши относительно контроля ФБР. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля.

Таблица 81

Процент ингибирования мРНК CFB мыши у мышей NZB/W F1

№ ISIS	Печень	Почка
516272	55	25
516323	63	43
141923	0	0

Протеинурия

Протеинурию ожидали у 60% животных в данной модели у мышей. Кумулятивную частоту возникновения тяжелой протеинурии измеряли путем вычисления соотношения общего белка и креатинина с использованием клинического анализатора. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, обеспечивало уменьшение протеинурии у мышей по сравнению с контролем ФБР и мышами, получавшими лечение контрольным олигонуклеотидом.

Таблица 82

Кумулятивная частота возникновения тяжелой протеинурии в процентах у мышей NZB/W F1

	%
ФБР	40
ISIS 516272	6
ISIS 516323	0
ISIS 141923	25

Выживаемость

Выживаемость мышей контролировали путем ведения подсчета мышей в начале лечения и затем снова на 20 неделе. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, увеличивало выживаемость мышей по сравнению с контролем ФБР и мышами, получавшими лечение контрольным олигонуклеотидом.

Таблица 83

Количество выживших мышей и % выживаемости

	1 неделя	20 неделя	% выживаемости на 20 неделе
ФБР	10	6	60
ISIS 516272	16	15	94
ISIS 516323	16	16	100
ISIS 141923	16	12	75

Отложение в клубочках

Количество отложений C3, а также отложений IgG в клубочках почек измеряли путем иммуногистохимического анализа с использованием антитела анти-C3. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, обеспечивало уменьшение отложений как C3, так и IgG в клубочках почек по сравнению с контролем ФБР и мышами, получавшими лечение контрольным олигонуклеотидом.

Таблица 84

Процент ингибирования отложения в клубочках у мышей NZB/W F1

№ ISIS	C3	IgG
516272	45	20
516323	48	2
141923	0	0

Исследование 2

16-недельных самок мышей NZB/W F1 приобретали у Jackson Laboratories. Группа из 10 мышей получала дозы, составляющие 100 мкг/кг/неделя ISIS 516323, в течение 12 недель. Другая группа из 10 мышей получала дозы, составляющие 100 мкг/кг/неделя контрольного олигонуклеотида ISIS 141923, в течение 12 недель. Другая группа из 10 мышей получала дозы ФБР в течение 12 недель и служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали остальные группы. Терминальные конечные точки собирали через 48 часов после введения путем инъекции последней дозы.

Анализ РНК CFB

РНК экстрагировали из ткани печени и почки для анализа CFB методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора праймер-зонд RTS3430. Как показано в таблице ниже, лечение ISIS 516323 обеспечивало уменьшение CFB мыши относительно контроля ФБР. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля.

Таблица 85

Процент ингибирования мРНК CFB мыши у мышей NZB/W F1

№ ISIS	Печень	Почка
516323	75	46
141923	0	6

Протеинурия

Кумулятивную частоту возникновения тяжелой протеинурии оценивали путем измерения соотношения общего белка и креатинина в моче, а также путем измерения общих уровней микроальбумина. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, уменьшало протеинурию у мышей по сравнению с контролем ФБР и мышами, получавшими лечение контрольным олигонуклеотидом.

Таблица 86

Протеинурия у мышей NZB/W F1, измеренная в виде уровней микроальбумина в моче (мг/дл)

№ ISIS	0 неделя	6 неделя	8 неделя	10 неделя
516323	0	0	5,4	0,4
141923	0	8,28	8,6	5,6

Таблица 87

Протеинурия у мышей NZB/W F1, измеренная в виде соотношения общего белка и креатинина

№ ISIS	0 неделя	6 неделя	8 неделя	10 неделя
516323	5,5	7,8	8,6	7,2
141923	6,9	10,0	13,5	7,2

Выживаемость

Выживаемость мышей контролировали путем ведения подсчета мышей в начале лечения и затем снова на 12 неделе. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, увеличивало выживаемость мышей по сравнению с контролем ФБР и мышами, получавшими лечение контрольным олигонуклеотидом.

Таблица 88

Количество выживших мышей

	1 неделя	12 неделя
ФБР	10	9
ISIS 516323	10	10
ISIS 141923	10	9

Пример 18: влияние антисмыслового ингибирования CFB в модели у мышей MRL

В модели волчаночного нефрита у мышей MRL/lpr развивается SLE-подобный фенотип, характеризующийся лимфаденопатией вследствие накопления двойных отрицательных (CD4⁻ CD8) и B220⁺ Т-клеток. У данных мышей наблюдается ускоренная смертность. Кроме того, указанные мыши демонстрируют высокие концентрации циркулирующих иммуноглобулинов, которые включают повышенные уровни аутоантител, таких как ANA, антитела к одноцепочечной ДНК (ssДНК), анти-dsДНК, анти-Sm и ревматоидные факторы, что приводит к образованию большого количества иммунных комплексов (Andrews, B. et al., J. Exp. Med. 148: 1198-1215, 1978).

Лечение

Проводили исследование для изучения того, вызовет ли лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, регрессию патологии почек в указанной модели у мышей. 14-недельных самок мышей MRL/lpr приобретали у Jackson Laboratories. Группа из 10 мышей получала дозы, составляющие 50 мкг/кг/неделя ISIS 516323, в течение 7 недель. Другая группа из 10 мышей получала дозы, составляющие 50 мкг/кг/неделя контрольного олигонуклеотида ISIS 141923, в течение 7 недель. Другая группа из 10 мышей получала дозы ФБР в течение 7 недель и служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали остальные группы. Терминальные конечные точки собирали через 48 часов после введения путем инъекции последней дозы.

Анализ РНК CFB

РНК экстрагировали из ткани печени для анализа CFB методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора праймер-зонд RTS3430. Как показано в таблице ниже, ISIS 516323 уменьшал CFB относительно контроля ФБР. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля.

Таблица 89

Процент ингибирования мРНК CFB мыши у мышей MRL/lpr

№ ISIS	%
516323	68
141923	4

Патология почек

Патологию почек оценивали двумя способами. Гистологические срезы почки окрашивали гематоксилином и эозином. Контроль ФБР демонстрировал присутствие мультигломерулярных полумесяцев, канальцевых цилиндров, что является симптомом гломерулосклероза. Срезы у мышей, которых лечили ISIS 516323, напротив, демонстрировали отсутствие полумесяцев, канальцевых цилиндров с минимальными

фиброзными изменениями капсулы Боумена, сегментарный рост мезангиальных клеток от умеренного до сильного и утолщение клубочковой базальной мембраны.

Накопление C3 в почке также оценивали путем иммуногистохимического анализа с использованием антител анти-C3. Показатель интенсивности иммуногистохимической окраски C3 для всей почки рассчитывали по системе оценки интенсивности, которую вычисляли путем фиксации 10 клубочков на почку и расчета интенсивности положительного окрашивания C3. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение ISIS 516323 уменьшало накопление C3 в почках по сравнению с контрольными группами.

Таблица 90

Накопление C3 в почках у мышей MRL/lpr

	Показатель интенсивности окраски C3 для всей почки	Количественное определение C3 (площадь/общая площадь), % среднего ФБР
ФБР	2,5	100
ISIS 516323	1,6	68
ISIS 141923	2,2	99

Уровни C3 в плазме

Уменьшение CFB ингибирует активацию альтернативного пути активации комплемента, что предотвращает расход C3 и приводит к явному повышению уровней C3 в плазме. Уровни C3 в плазме, полученной в результате последнего кровопускания, измеряли с помощью клинического анализатора. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение ISIS 516323 повышало уровни C3 ($p < 0,001$) в плазме по сравнению с контрольными группами.

Таблица 91

Уровни C3 в плазме (мг/дл) у мышей MRL/lpr

№ ISIS	C3
516323	28
141923	16

Данные результаты показывают, что лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, нацеленными на CFB, вызывает регрессию патологии почек в модели волчанки у мышей.

Пример 19: влияние антисмыслового ингибирования CFB в модели у мышей CFH Het

Модель гетерозиготных по CFH (CFH Het, CFH^{+/-}) мышей экспрессирует белок, представляющий собой мутантный фактор H, в комбинации с полноразмерным белком мыши (Pickering, M.C. et al., J. Exp. Med. 2007. 204: 1249-56). У данных мышей гистология почек остается нормальной до возраста шести месяцев.

Исследование 1

Группы из 8 шестинедельных CFH^{+/-}-мышей каждая получали дозы, составляющие 75 мг/кг/неделя ISIS 516323 или ISIS 516341, в течение 6 недель. Другая группа из 8 мышей получала дозы, составляющие 75 мг/кг/неделя контрольного олигонуклеотида ISIS 141923, в течение 6 недель. Другая группа из 8 мышей получала дозы ФБР в течение 6 недель и служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали остальные группы. Терминальные конечные точки собирали через 48 часов после введения путем инъекции последней дозы.

Анализ РНК CFB

РНК экстрагировали из ткани печени и почки для анализа CFB методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора праймер-зонд RTS3430. Как показано в таблице ниже, антисмысловые олигонуклеотиды уменьшали CFB относительно контроля ФБР. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля.

Таблица 92

Процент ингибирования мРНК CFB мыши у CFH^{+/-}-мышей

№ ISIS	Печень	Почка
516323	80	38
516341	90	44
141923	0	17

Уровни C3 в плазме

Уменьшение CFB ингибирует активацию альтернативного пути активации комплемента, что предотвращает расход C3 и приводит к явному повышению уровней C3 в плазме. Уровни C3 в плазме, полученной в результате последнего забора плазмы, измеряли с помощью клинического анализатора. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение ISIS 516323 повышало уровни C3 в плазме до нормальных уровней.

Таблица 93

Уровни СЗ в плазме (мг/дл) у CFH^{+/+}-мышей

№ ISIS	СЗ
516323	15
516341	17
141923	8

5 Исследование 2

Группы из 5 CFH^{+/+}-мышей каждая получали дозы, составляющие 12,5 мг/кг/неделя, 25 мг/кг/неделя, 50 мг/кг/неделя, 75 мг/кг/неделя или 100 мг/кг/неделя ISIS 516323 или ISIS 516341, в течение 6 недель. Другая группа из 5 мышей получала дозы, составляющие 75 мкг/кг/неделя контрольного олигонуклеотида ISIS 141923, в течение 6 недель. Другая группа из 5 мышей получала дозы ФБР в течение 6 недель и служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали остальные группы. Терминальные конечные точки собирали через 48 часов после введения путем инъекции последней дозы.

Анализ РНК CFB

РНК экстрагировали из ткани печени и почки для анализа CFB методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора праймер-зонд RTS3430. Как показано в таблице ниже, антисмысловые олигонуклеотиды уменьшали CFB относительно контроля ФБР дозозависимым образом. Результаты представлены в виде процента ингибирования CFB относительно контроля.

Таблица 94

Процент ингибирования мРНК CFB мыши в печени CFH^{+/+}-мышей

№ ISIS	Доза (мг/кг/неделя)	%
516323	12,5	34
	25	51
	50	72
	75	79
	100	92
516341	12,5	38
	25	57
	50	89
	75	92
	100	90
141923	75	13

Уровни C3 в плазме

Уменьшение CFB ингибирует активацию альтернативного пути активации комплемента, что предотвращает расход C3 и приводит к явному повышению уровней C3 в плазме. Уровни C3 в плазме, полученной в результате последнего забора плазмы, измеряли с помощью клинического анализатора. Результаты представлены в таблице ниже и показывают, что лечение олигонуклеотидами ISIS, нацеленными на CFB, повышало уровни C3 в плазме.

Таблица 95

Уровни C3 в плазме (мг/дл) у CFH^{+/-}-мышей

	Доза (мг/кг/неделя)	C3
ФБР	-	10,1
516323	12,5	11,4
	25	15,5
	50	17,0
	75	18,3
	100	18,8
516341	12,5	12,1
	25	16,3
	50	18,6
	75	22,1
	100	19,1
141923	75	8,9

Пример 20: влияние антисмысловых олигонуклеотидов ISIS, нацеленных на CFB человека, у яванских макак

Яванских макак лечили антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS, отобранными из исследований, описанных в примерах выше. Оценивали эффективность и переносимость антисмысловых олигонуклеотидов, а также их фармакокинетический профиль в печени и почках.

В момент проведения данного исследования геномная последовательность яванских макак была недоступна в базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI); поэтому перекрестная реактивность с последовательностью гена яванских макак не могла быть подтверждена. Вместо этого, последовательности антисмысловых олигонуклеотидов ISIS, применяемых у яванских макак, сравнивали с последовательностью макака-резус на предмет гомологии. Антисмысловые олигонуклеотиды человека, тестируемые ниже, являются перекрестно-

реагирующими (с 0 или 1 несоответствием) с геномной последовательностью макака-резус (номер доступа в GENBANK No. NW_001116486.1, укороченная в пределах нуклеотидов 536000-545000, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 3). Сайты инициации и стоп-сайты каждого олигонуклеотида, нацеленного на SEQ ID NO: 3, представлены в таблице ниже. «Сайт инициации» означает самый крайний нуклеотид с 5'-конца, на который нацелен гэлмер, в последовательности гена макака-резус. «Несоответствия» означают число нуклеотидных оснований в олигонуклеотиде человека, которые не соответствуют геномной последовательности макака-резус.

10

Таблица 96

Комплементарность антисмысловых олигонуклеотидов геномной последовательности CFB макака-резус (SEQ ID NO: 3)

№ ISIS	Целевой сайт инициации	Несоответствия	Химическая структура	SEQ ID NO
532770	6788	0	5-10-5 MOE	198
532800	7500	0	5-10-5 MOE	228
532809	7614	0	5-10-5 MOE	237
588540	7627	1	5-10-5 MOE	440
588544	7631	1	5-10-5 MOE	444
588548	7635	1	5-10-5 MOE	448
588550	7637	1	5-10-5 MOE	450
588553	7640	1	5-10-5 MOE	453
588555	7643	0	5-10-5 MOE	455
588848	7639	1	Дезокси, MOE и cEt	598
594430	6790	0	3-10-3 cEt	549

Лечение

15

Перед исследованием обезьян выдерживали в карантине в течение по меньшей мере 30-дневного периода, во время которого животных ежедневно наблюдали на предмет общего состояния здоровья. Обезьяны были в возрасте 2-4 лет, и их масса составляла от 2 до 4 кг. Одиннадцати группам из 4-6 случайным образом разделенных самцов яванских макаков каждая подкожно вводили путем инъекции олигонуклеотид ISIS или ФБР в четырех участках на спине по часовой стрелке (т.е. слева, сверху, справа и снизу), один участок на дозу. Обезьянам вводили четыре нагрузочных дозы ФБР или 40 мг/кг ISIS 532800, ISIS 532809, ISIS 588540, ISIS 588544, ISIS 588548, ISIS 588550, ISIS 588553, ISIS 588555, ISIS 588848 или ISIS 594430 в течение первой недели (1, 3, 5 и 7 дни), а затем вводили дозы ФБР или 40 мг/кг олигонуклеотида ISIS один раз в неделю в течение 12 недель (14, 21, 28,

20

35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 и 84 дни). ISIS 532770 тестировали в отдельном исследовании со схожими условиями с двумя самцами и двумя самками яванских макаков в группе.

Целевое уменьшение CFB в печени

Анализ РНК

5 В 86 день брали образцы печени и почек в двух экземплярах (каждый приблизительно 250 мг) для анализа мРНК CFB. Образцы подвергали мгновенному замораживанию в жидком азоте после аутопсии в течение приблизительно 10 минут после умерщвления.

10 РНК экстрагировали из печени и почки для анализа методом ПЦР в режиме реального времени для измерения экспрессии мРНК CFB. Результаты представлены в виде процента изменения мРНК относительно контроля ФБР, нормализованного с использованием RIBOGREEN®. Уровни РНК также нормализовали с использованием гена «домашнего хозяйства», Циклофилина А. Уровни РНК измеряли с помощью наборов праймер-зонд RTS3459, описанного выше, или RTS4445_MGB (прямая
15 последовательность CGAAGAAGCTCAGTGAAATCAA, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 819; обратная последовательность TGCCTGGAGGGCCCTCTT, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 820; последовательность зонда AGACCACAAGTTGAAGTC, обозначаемая в настоящем описании SEQ ID NO: 815).

20 Как показано в таблицах ниже, лечение антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS приводило к уменьшению мРНК CFB по сравнению с контролем ФБР. Анализ уровней мРНК CFB показал, что некоторые олигонуклеотиды ISIS снижали уровни CFB в печени и/или почке. Здесь «0» означает, что ингибирование уровней экспрессии не происходило. «*» означает, что указанный олигонуклеотид тестировали в отдельном исследовании со
25 схожими условиями.

Таблица 97

Процент ингибирования мРНК CFB в печени яванских макаков относительно контроля ФБР

№ ISIS	RTS3459/ Циклофилин А	RTS3459/ RIBOGREEN	RTS4445_MGB/ Циклофилин А	RTS4445_MGB/ RIBOGREEN
532770*	12	37	24	45
532800	54	45	56	46
588540	31	27	28	24
588548	68	67	68	67
588550	53	39	51	37
588553	74	59	74	59
588555	73	71	71	69
588848	9	0	6	0
594430	24	26	23	25

Таблица 98

Процент ингибирования мРНК CFB в почке яванских макак относительно контроля ФБР

№ ISIS	RTS3459/ Циклофилин А	RTS3459/ RIBOGREEN	RTS445_MGB/ Циклофилин А	RTS445_MGB/ RIBOGREEN
532770*	34	56	2	31
532800	36	30	43	37
588540	70	71	67	69
588548	83	84	82	83
588550	81	77	78	74
588553	86	84	86	85
588555	32	34	48	50
588848	89	91	87	90
594430	33	37	19	23

5 Анализ белка

У всех имеющихся животных забирали приблизительно 1 мл крови в 85 день и помещали в пробирки, содержащие калиевую соль EDTA. Образцы крови сразу помещали в мокрый лед или Kyoogack, и центрифугировали (3000 об/мин в течение 10 минут при 4°C) с получением плазмы (приблизительно 0,4 мл) в течение 60 минут после забора.

10 Измеряли уровни CFB в плазме путем радиальной иммунодиффузии (RID) с использованием поликлонального антитела к фактору В. Результаты представлены в таблице ниже. ISIS 532770 тестировали в отдельном исследовании и уровни белка в плазме измеряли в 91 или 92 день у данной группы.

15 Анализ CFB в плазме показал, что некоторые олигонуклеотиды ISIS снижали уровни белка непрерывным образом. ISIS 532770, который тестировали в отдельном исследовании, снижал уровни белка CFB в 91/92 день на 50% по сравнению с исходными значениями. Снижение уровней белка CFB в плазме хорошо коррелирует со снижением уровня мРНК CFB в печени в соответствующих группах животных.

Таблица 99

Уровни белка в плазме (% от исходных значений) у яванского макака

	1 день	30 день	58 день	72 день	86 день
ФБР	113	115	95	83	86
ISIS 532800	117	68	52	39	34
ISIS 532809	104	121	100	80	71
ISIS 588540	108	72	61	40	38
ISIS 588544	118	74	53	33	29
ISIS 588548	110	41	28	20	16

ISIS 588550	104	64	54	38	37
ISIS 588553	97	42	35	18	16
ISIS 588555	107	35	37	18	18
ISIS 588848	116	95	92	69	71
ISIS 594430	104	64	59	45	46

Исследования переносимости

Измерения массы тела

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на общее состояние здоровья животных измеряли массу тела и органов, и результаты представлены в таблице ниже. «*» означает, что указанный олигонуклеотид тестировали в отдельном исследовании со схожими условиями и является средним значением для измерений у самцов и самок обезьян. Данные результаты показывают, что влияние лечения антисмысловыми олигонуклеотидами на массу тела и органов находилось в пределах диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 100

Конечные значения массы тела (г) у яванского макака

	1 день	14 день	28 день	42 день	56 день	70 день	84 день
ФБР	2887	2953	3028	3094	3125	3143	3193
ISIS 532770*	2963	2947	2966	3050	3097	3138	3160
ISIS 532800	2886	2976	3072	3149	3220	3269	3265
ISIS 532809	2755	2836	2927	2983	3019	3071	3098
ISIS 588540	2779	2834	2907	2934	2981	3034	3057
ISIS 588544	2837	2896	3009	3064	3132	3163	3199
ISIS 588548	2694	2816	2882	2990	3073	3149	3161
ISIS 588550	2855	2988	3062	3188	3219	3282	3323
ISIS 588553	3033	3156	3256	3335	3379	3372	3442
ISIS 588555	2757	2863	2965	3022	3075	3088	3158
ISIS 588848	2850	3018	3032	3187	3230	3212	3291
ISIS 594430	2884	2963	2953	3149	3187	3204	3256

Таблица 101

Конечные значения массы органов (г) у яванского макака

	Селезенка	Сердце	Почка	Печень
ФБР	2,8	11,6	11,9	55,8
ISIS 532770*	5,0	11,3	20,6	77,9
ISIS 532800	6,2	11,9	18,6	94,4
ISIS 588540	4,0	11,4	13,5	67,1
ISIS 588548	4,1	11,7	17,3	72,0

ISIS 588550	5,8	10,9	18,5	81,8
ISIS 588553	5,0	12,7	17,2	85,9
ISIS 588555	4,7	11,8	15,9	88,3
ISIS 588848	5,0	12,7	14,4	75,7
ISIS 594430	3,9	11,9	14,8	69,9

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию печени брали образцы крови у всех групп исследования. Образцы крови брали из головной, подкожной или бедренной вены через 48 часов после введения доз. Обезьянам не давали есть в течение ночи перед забором крови. Кровь (1,5 мл) собирали в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение как минимум 90 минут, а затем центрифугировали (приблизительно 3000 об/мин в течение 10 минут) с получением сыворотки. Измеряли уровни различных маркеров функции печени с использованием химического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония).

Измеряли уровни АЛТ и АСТ в плазме, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в таблице ниже. Аналогичным образом измеряли уровень билирубина, маркера функции печени, и результаты, выраженные в мг/дл, представлены в таблице ниже. «*» означает, что указанный олигонуклеотид тестировали в отдельном исследовании со схожими условиями и является средним значением для измерений у самцов и самок обезьян. Данные результаты показывают, что большинство антисмысловых олигонуклеотидов не влияли на функцию печени за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 102

Уровни химических маркеров функции печени в плазме яванских макаков в 86 день

	АЛТ (МЕ/л)	АСТ (МЕ/л)	Билирубин (мг/дл)
ФБР	71	57	0,3
ISIS 532770*	59	58	0,1
ISIS 532800	65	86	0,1
ISIS 532809	35	58	0,1
ISIS 588540	70	88	0,2
ISIS 588544	55	97	0,2
ISIS 588548	61	85	0,2
ISIS 588550	94	84	0,2
ISIS 588553	44	65	0,2
ISIS 588555	63	84	0,2
ISIS 588848	69	65	0,2
ISIS 594430	86	53	0,2

Функция почек

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на функцию почек брали образцы крови у всех групп исследования. Образцы крови брали из головной, подкожной или бедренной вены через 48 часов после введения доз. Обезьянам не давали есть в течение ночи перед забором крови. Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта для отделения сыворотки. Пробирки выдерживали при комнатной температуре в течение как минимум 90 минут, а затем центрифугировали (приблизительно 3000 об/мин в течение 10 минут) с получением сыворотки. Измеряли уровни АМК и креатинина с использованием химического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в таблице ниже. «*» означает, что указанный олигонуклеотид тестировали в отдельном исследовании со схожими условиями и является средним значением для измерений у самцов и самок обезьян.

Для анализа мочи свежую мочу у всех животных собирали утром с использованием чистого поддона для клетки на мокром льду. Еду убирали на ночь за день до сбора мочи, но обеспечивали водой. Анализировали образцы мочи (приблизительно 1 мл) для определения соотношения белка и креатинина (белок/креатинин) с использованием автоматического химического анализатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Япония). «n.d.» означает, что уровень белка в моче был ниже предела детектирования для указанного анализатора.

Данные химического состава плазмы и мочи показывают, что большинство олигонуклеотидов ISIS не оказывали никакого влияния на функцию почек за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов.

Таблица 103

Уровни химических маркеров функции почек (мг/дл) в плазме яванских макаков в 86 день

	АМК	Креатинин	Общий белок
ФБР	28	0,9	8,0
ISIS 532770*	20	0,9	6,9
ISIS 532800	25	0,9	7,5
ISIS 532809	23	0,8	7,4
ISIS 588540	30	0,8	7,5
ISIS 588544	26	0,9	7,4
ISIS 588548	25	0,9	7,6
ISIS 588550	24	0,9	7,2
ISIS 588553	25	0,8	7,2
ISIS 588555	25	0,8	7,6

ISIS 588848	24	0,9	7,5
ISIS 594430	25	0,8	7,2

Таблица 104

Соотношение общий белок/креатинин в моче яванских макак

	44 день	86 день
ФБР	0,03	n.d.
ISIS 532800	0,01	n.d.
ISIS 532809	0,01	n.d.
ISIS 588540	0,03	n.d.
ISIS 588544	0,01	0,09
ISIS 588548	0,01	0,01
ISIS 588550	0,04	0,01
ISIS 588553	0,05	n.d.
ISIS 588555	0,03	0,03
ISIS 588848	0,09	n.d.
ISIS 594430	0,03	n.d.

5 Гематология

Для оценки какого-либо влияния олигонуклеотидов ISIS у яванских макак на гематологические параметры брали образцы крови, представляющие собой приблизительно 0,5 мл крови, у каждого из имеющихся животных исследования в пробирки, содержащие K₂-EDTA. Анализировали образцы для определения количества эритроцитов (RBC), количества лейкоцитов (WBC), количества отдельных лейкоцитов, например, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также количества тромбоцитов, содержания гемоглобина и гематокрита с использованием гематологического анализатора ADVIA120 (Bayer, США). Данные представлены в таблицах ниже. «*» означает, что указанный олигонуклеотид тестировали в отдельном исследовании со схожими условиями и является средним значением для измерений у самцов и самок обезьян.

Указанные данные показывают, что олигонуклеотиды не вызывали никаких изменений гематологических параметров за пределами диапазона, ожидаемого для антисмысловых олигонуклеотидов в данной дозе.

Таблица 105

Количество клеток крови у яванских макак

	RBC ($\times 10^6$ /мкл)	Тромбоциты ($\times 10^3$ /мкл)	WBC ($\times 10^3$ /мкл)	Нейтрофилы (% WBC)	Лимфоциты (общий %)	Моноциты (общий %)
ФБР	5,8	347	9,4	42,7	53,1	3,0
ISIS 532770*	5,4	386	10,8	22,3	71,7	3,3
ISIS 532800	5,6	360	13,1	29,5	61,1	6,5

ISIS 532809	5,2	400	11,5	56,6	38,2	2,5
ISIS 588540	5,5	367	11,7	50,9	42,7	2,1
ISIS 588544	5,2	373	14,3	56,6	37,6	4,3
ISIS 588548	5,1	373	9,7	40,4	54,3	3,9
ISIS 588550	6,1	343	9,9	32,1	61,7	4,6
ISIS 588553	5,2	424	9,3	41,7	53,2	3,6
ISIS 588555	5,1	411	9,6	45,1	49,7	3,5
ISIS 588848	5,7	370	10,0	39,8	55,8	3,1
ISIS 594430	5,7	477	10,6	47,3	47,8	3,6

Таблица 106

Гематологические параметры у яванских макак

	Гемоглобин (г/дл)	НСТ (%)
ФБР	14,1	46,6
ISIS 532770*	12,4	40,9
ISIS 532800	12,3	40,5
ISIS 532809	12,2	40,4
ISIS 588540	12,5	41,5
ISIS 588544	11,9	38,1
ISIS 588548	12,3	39,6
ISIS 588550	13,4	45,0
ISIS 588553	12,6	39,8
ISIS 588555	11,6	38,1
ISIS 588848	13,2	42,7
ISIS 594430	13,4	43,1

5 Измерение концентрации олигонуклеотидов

Концентрацию полноразмерного олигонуклеотида измеряли в тканях почки и печени. Используемый способ представлял собой модификацию ранее опубликованных способов (Leeds et al., 1996; Geary et al., 1999), состоящих из экстракции смесью фенол-хлороформ (жидкость-жидкость) с последующей твердофазной экстракцией.

10 Концентрации в образцах тканей рассчитывали с использованием калибровочных кривых с нижним пределом количественного определения (LLOQ), составляющим приблизительно 1,14 мкг/г. Результаты, выраженные в мкг/г ткани печени или почки, представлены в таблице ниже.

15

Таблица 107

Распределение антисмысловых олигонуклеотидов

	Почка (мкг/г)	Печень (мкг/г)	Соотношение почка/печень
ISIS 532800	3881	1633	2,4

ISIS 588540	3074	1410	2,2
ISIS 588548	3703	1233	3,0
ISIS 588550	4242	860	4,9
ISIS 588553	3096	736	4,2
ISIS 588555	4147	1860	2,2
ISIS 588848	2235	738	3,0
ISIS 594430	1548	752	2,1

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc. / Изис Фармасьютикалс Инк.

<120> МОДУЛЯТОРЫ ФАКТОРА В КОМПЛЕМЕНТА

<130> BIOL0183WO

<150> 61/877,624

<151> 2013-09-13

<160> 820

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 2646

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (279) .. (2573)

<400> 1

gacttctgca gtttctgttt ccttgactgg cagctcagcg gggccctccc gcttgatgt 60

tccgggaaag tgatgtgggt aggacaggcg gggcgagccg caggtgccag aacacagatt 120

gtataaaagg ctgggggctg gtggggagca ggggaaggga atgtgaccag gtctaggtct 180

ggagtttcag cttggacact gagccaagca gacaagcaaa gcaagccagg acacaccatc 240

ctgccccagg cccagcttct ctctgcctt ccaacgcc atg ggg agc aat ctc agc 296

Met Gly Ser Asn Leu Ser

1

5

ccc caa ctc tgc ctg atg ccc ttt atc ttg ggc ctc ttg tct gga ggt 344

Pro Gln Leu Cys Leu Met Pro Phe Ile Leu Gly Leu Leu Ser Gly Gly

10

15

20

gtg acc acc act cca tgg tct ttg gcc cgg ccc cag gga tcc tgc tct 392

Val Thr Thr Thr Pro Trp Ser Leu Ala Arg Pro Gln Gly Ser Cys Ser

25

30

35

ctg gag ggg gta gag atc aaa ggc ggc tcc ttc cga ctt ctc caa gag 440

Leu Glu Gly Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Phe Arg Leu Leu Gln Glu

40

45

50

ggc cag gca ctg gag tac gtg tgt cct tct ggc ttc tac ccg tac cct 488

Gly Gln Ala Leu Glu Tyr Val Cys Pro Ser Gly Phe Tyr Pro Tyr Pro

55

60

65

70

gtg cag aca cgt acc tgc aga tct acg ggg tcc tgg agc acc ctg aag 536

Val Gln Thr Arg Thr Cys Arg Ser Thr Gly Ser Trp Ser Thr Leu Lys

75

80

85

act caa gac caa aag act gtc agg aag gca gag tgc aga gca atc cac 584

Thr Gln Asp Gln Lys Thr Val Arg Lys Ala Glu Cys Arg Ala Ile His

90

95

100

tgt cca aga cca cac gac ttc gag aac ggg gaa tac tgg ccc cgg tct 632

Cys Pro Arg Pro His Asp Phe Glu Asn Gly Glu Tyr Trp Pro Arg Ser

105

110

115

ccc tac tac aat gtg agt gat gag atc tct ttc cac tgc tat gac ggt Pro Tyr Tyr Asn Val Ser Asp Glu Ile Ser Phe His Cys Tyr Asp Gly 120 125 130	680
tac act ctc cgg ggc tct gcc aat cgc acc tgc caa gtg aat ggc cga Tyr Thr Leu Arg Gly Ser Ala Asn Arg Thr Cys Gln Val Asn Gly Arg 135 140 145 150	728
tgg agt ggg cag aca gcg atc tgt gac aac gga gcg ggg tac tgc tcc Trp Ser Gly Gln Thr Ala Ile Cys Asp Asn Gly Ala Gly Tyr Cys Ser 155 160 165	776
aac ccg ggc atc ccc att ggc aca agg aag gtg ggc agc cag tac cgc Asn Pro Gly Ile Pro Ile Gly Thr Arg Lys Val Gly Ser Gln Tyr Arg 170 175 180	824
ctt gaa gac agc gtc acc tac cac tgc agc cgg ggg ctt acc ctg cgt Leu Glu Asp Ser Val Thr Tyr His Cys Ser Arg Gly Leu Thr Leu Arg 185 190 195	872
ggc tcc cag cgg cga acg tgt cag gaa ggt ggc tct tgg agc ggg acg Gly Ser Gln Arg Arg Thr Cys Gln Glu Gly Gly Ser Trp Ser Gly Thr 200 205 210	920
gag cct tcc tgc caa gac tcc ttc atg tac gac acc cct caa gag gtg Glu Pro Ser Cys Gln Asp Ser Phe Met Tyr Asp Thr Pro Gln Glu Val 215 220 225 230	968
gcc gaa gct ttc ctg tct tcc ctg aca gag acc ata gaa gga gtc gat Ala Glu Ala Phe Leu Ser Ser Leu Thr Glu Thr Ile Glu Gly Val Asp 235 240 245	1016
gct gag gat ggg cac ggc cca ggg gaa caa cag aag cgg aag atc gtc Ala Glu Asp Gly His Gly Pro Gly Glu Gln Gln Lys Arg Lys Ile Val 250 255 260	1064
ctg gac cct tca ggc tcc atg aac atc tac ctg gtg cta gat gga tca Leu Asp Pro Ser Gly Ser Met Asn Ile Tyr Leu Val Leu Asp Gly Ser 265 270 275	1112
gac agc att ggg gcc agc aac ttc aca gga gcc aaa aag tgt cta gtc Asp Ser Ile Gly Ala Ser Asn Phe Thr Gly Ala Lys Lys Cys Leu Val 280 285 290	1160
aac tta att gag aag gtg gca agt tat ggt gtg aag cca aga tat ggt Asn Leu Ile Glu Lys Val Ala Ser Tyr Gly Val Lys Pro Arg Tyr Gly 295 300 305 310	1208
cta gtg aca tat gcc aca tac ccc aaa att tgg gtc aaa gtg tct gaa Leu Val Thr Tyr Ala Thr Tyr Pro Lys Ile Trp Val Lys Val Ser Glu 315 320 325	1256
gca gac agc agt aat gca gac tgg gtc acg aag cag ctc aat gaa atc Ala Asp Ser Ser Asn Ala Asp Trp Val Thr Lys Gln Leu Asn Glu Ile 330 335 340	1304
aat tat gaa gac cac aag ttg aag tca ggg act aac acc aag aag gcc Asn Tyr Glu Asp His Lys Leu Lys Ser Gly Thr Asn Thr Lys Lys Ala 345 350 355	1352
ctc cag gca gtg tac agc atg atg agc tgg cca gat gac gtc cct cct Leu Gln Ala Val Tyr Ser Met Met Ser Trp Pro Asp Asp Val Pro Pro 360 365 370	1400

gaa ggc tgg aac cgc acc cgc cat gtc atc atc ctc atg act gat gga Glu Gly Trp Asn Arg Thr Arg His Val Ile Ile Leu Met Thr Asp Gly 375 380 385 390	1448
ttg cac aac atg ggc ggg gac cca att act gtc att gat gag atc cgg Leu His Asn Met Gly Gly Asp Pro Ile Thr Val Ile Asp Glu Ile Arg 395 400 405	1496
gac ttg cta tac att ggc aag gat cgc aaa aac cca agg gag gat tat Asp Leu Leu Tyr Ile Gly Lys Asp Arg Lys Asn Pro Arg Glu Asp Tyr 410 415 420	1544
ctg gat gtc tat gtg ttt ggg gtc ggg cct ttg gtg aac caa gtg aac Leu Asp Val Tyr Val Phe Gly Val Gly Pro Leu Val Asn Gln Val Asn 425 430 435	1592
atc aat gct ttg gct tcc aag aaa gac aat gag caa cat gtg ttc aaa Ile Asn Ala Leu Ala Ser Lys Lys Asp Asn Glu Gln His Val Phe Lys 440 445 450	1640
gtc aag gat atg gaa aac ctg gaa gat gtt ttc tac caa atg atc gat Val Lys Asp Met Glu Asn Leu Glu Asp Val Phe Tyr Gln Met Ile Asp 455 460 465 470	1688
gaa agc cag tct ctg agt ctc tgt ggc atg gtt tgg gaa cac agg aag Glu Ser Gln Ser Leu Ser Leu Cys Gly Met Val Trp Glu His Arg Lys 475 480 485	1736
ggc acc gat tac cac aag caa cca tgg cag gcc aag atc tca gtc att Gly Thr Asp Tyr His Lys Gln Pro Trp Gln Ala Lys Ile Ser Val Ile 490 495 500	1784
cgc cct tca aag gga cac gag agc tgt atg ggg gct gtg gtg tct gag Arg Pro Ser Lys Gly His Glu Ser Cys Met Gly Ala Val Val Ser Glu 505 510 515	1832
tac ttt gtg ctg aca gca gca cat tgt ttc act gtg gat gac aag gaa Tyr Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Thr Val Asp Asp Lys Glu 520 525 530	1880
cac tca atc aag gtc agc gta gga ggg gag aag cgg gac ctg gag ata His Ser Ile Lys Val Ser Val Gly Gly Glu Lys Arg Asp Leu Glu Ile 535 540 545 550	1928
gaa gta gtc cta ttt cac ccc aac tac aac att aat ggg aaa aaa gaa Glu Val Val Leu Phe His Pro Asn Tyr Asn Ile Asn Gly Lys Lys Glu 555 560 565	1976
gca gga att cct gaa ttt tat gac tat gac gtt gcc ctg atc aag ctc Ala Gly Ile Pro Glu Phe Tyr Asp Tyr Asp Val Ala Leu Ile Lys Leu 570 575 580	2024
aag aat aag ctg aaa tat ggc cag act atc agg ccc att tgt ctc ccc Lys Asn Lys Leu Lys Tyr Gly Gln Thr Ile Arg Pro Ile Cys Leu Pro 585 590 595	2072
tgc acc gag gga aca act cga gct ttg agg ctt cct cca act acc act Cys Thr Glu Gly Thr Thr Arg Ala Leu Arg Leu Pro Pro Thr Thr Thr 600 605 610	2120
tgc cag caa caa aag gaa gag ctg ctc cct gca cag gat atc aaa gct Cys Gln Gln Gln Lys Glu Glu Leu Leu Pro Ala Gln Asp Ile Lys Ala 615 620 625 630	2168

ctg ttt gtg tct gag gag gag aaa aag ctg act cgg aag gag gtc tac	2216
Leu Phe Val Ser Glu Glu Glu Lys Lys Leu Thr Arg Lys Glu Val Tyr	
635 640 645	
atc aag aat ggg gat aag aaa ggc agc tgt gag aga gat gct caa tat	2264
Ile Lys Asn Gly Asp Lys Lys Gly Ser Cys Glu Arg Asp Ala Gln Tyr	
650 655 660	
gcc cca ggc tat gac aaa gtc aag gac atc tca gag gtg gtc acc cct	2312
Ala Pro Gly Tyr Asp Lys Val Lys Asp Ile Ser Glu Val Val Thr Pro	
665 670 675	
cgg ttc ctt tgt act gga gga gtg agt ccc tat gct gac ccc aat act	2360
Arg Phe Leu Cys Thr Gly Gly Val Ser Pro Tyr Ala Asp Pro Asn Thr	
680 685 690	
tgc aga ggt gat tct ggc ggc ccc ttg ata gtt cac aag aga agt cgt	2408
Cys Arg Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ile Val His Lys Arg Ser Arg	
695 700 705 710	
ttc att caa gtt ggt gta atc agc tgg gga gta gtg gat gtc tgc aaa	2456
Phe Ile Gln Val Gly Val Ile Ser Trp Gly Val Val Asp Val Cys Lys	
715 720 725	
aac cag aag cgg caa aag cag gta cct gct cac gcc cga gac ttt cac	2504
Asn Gln Lys Arg Gln Lys Gln Val Pro Ala His Ala Arg Asp Phe His	
730 735 740	
atc aac ctc ttt caa gtg ctg ccc tgg ctg aag gag aaa ctc caa gat	2552
Ile Asn Leu Phe Gln Val Leu Pro Trp Leu Lys Glu Lys Leu Gln Asp	
745 750 755	
gag gat ttg ggt ttt cta taa ggggtttcct gctggacagg ggcgtgggat 2603	
Glu Asp Leu Gly Phe Leu 760	
tgaattaaaa cagctgcgac aacaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 2646	
<210> 2	
<211> 9001	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 2	
ggaggtgagg gtctcaggtt ggggatgctg ggatccccct gtgacagctc ccagaatgtc	60
tctcttcctt ctccaggtct ggctgctttc tctctctgac gcgggtcacc cctcctccca	120
agcctcacia acctgctagg tgtccctggg tctgcttatt ctttttttgt tggtattgag	180
atggagtctt gctctgtctc ccaggctgga gtgcagtggc acgacctcag ctactgcaa	240
cttctgcctc ctgggttcaa gcgattctcc tacttcagcc tcccagtag ctgagattac	300
aggtgccac caccacacca gctaattttt gtatttttag tagagacggg atttcgccat	360
gttggccagg atggtcttga actcctgacc tcaagtgatc tgctgcctc aacctcccaa	420
agtgtgaga ttacaggcgt gagccactgc acccaccgg gtctgcttat tctacccttc	480
tctctgggtc caccctgct gcagtggaca agctgtgccg aggttgtctc ccaagaaaaa	540

accatgttcc ccaacttgac agatgtcagg gaggtgggtga cagaccagtt cctatgcagt	600
gggacccagg aggatgagag tccctgcaag ggtgagtccc tcacccatgcc tggattccca	660
aggggaaggc cacctgtgtc tctgtggcca gcatgcatgc cagaacacca gtccactgcc	720
ctagatgaca ctgtctcctg tcaccctttg ctggcaggag aatctggggg agcagttttc	780
cttgagcggg gattcagggt ttttcagggt agaaggtaga agcttgagg acccaggggt	840
tacaggatct cagccttggt ggggggatga gggaggcctt tgagggatct agggagggtg	900
gggcttacag ttggggctgt ggcagcctcc cagccagttc tctccttttc tccagggtggg	960
tctggtgagc tggggctttt acaaccctg ccttggctct gctgacaaaa actcccgcaa	1020
aagggccctt cgtagcaagg tcccgcgcc acgagacttt cacatcaatc tcttccgcat	1080
gcagccctgg ctgaggcagc acctggggga tgtcctgaat tttttacccc tctagccatg	1140
gccactgagc cctctgctgc cctgccagaa tctgccgccc ctccatcttc tacctctgaa	1200
tggccacct tagaccctgt gatccatcct ctctcctagc tgagtaaatc cgggtctcta	1260
ggatgccaga ggcagcgac acaagctggg aaatcctcag ggctcctacc agcaggactg	1320
cctcgctgcc ccacctcccg ctcttggtgc tgtcccaga ttccttccct gggtgacttg	1380
actcatgctt gtttactttt cacatggaat ttcccagtta tgaaattaat aaaaatcaat	1440
ggtttccaca tctctcagt gctctatctg gaggccaggt agggctggcc ttgggggagg	1500
gggaggccag aatgactcca agagctacag gaaggcaggt cagagacccc actggacaaa	1560
cagtggctgg actctgcacc ataacacaca atcaacaggg gagtgagctg gatccttatt	1620
tctggtccct aagtgggtgg tttgggctta ctggggagga gctaaggccg gagaggaggt	1680
actgaagggg agagtcctgg acctttggca gcaaaggggt ggacttctgc agtttctggt	1740
tccttgactg gcagctcagc ggggccctcc cgcttggatg ttccgggaaa gtgatgtggg	1800
taggacaggc ggggcgagcc gcagggtcca gaacacagat tgtataaaag gctgggggct	1860
ggtggggagc aggggaaggg aatgtgacca ggtctaggtc tggagtttca gcttggaac	1920
tgagccaagc agacaagcaa agcaagccag gacacaccat cctgccccag gccagcttc	1980
tctcctgcct tccaacgcca tggggagcaa tctcagcccc caactctgcc tgatgccctt	2040
tatcttgggc ctcttgtctg gaggtaagcg agggtaacct tcccttctctg ctgtctccag	2100
catccctcct tggccttttg gggccaggct tcatcagcct ttctcttcag gtgtgaccac	2160
cactccatgg tctttggccc ggccccagg atcctgctct ctggaggggg tagagatcaa	2220
aggcggctcc ttccgacttc tccaagagg ccaggcactg gagtacgtgt gtccttctgg	2280
cttctacccg taccctgtgc agacacgtac ctgcagatct acggggctct ggagcacctt	2340
gaagactcaa gacaaaaaga ctgtcaggaa ggcagagtgc agaggtttga gggcaatgag	2400
tgtgggcagt ggcctaaggc agaaacagg caggcggcag caaggtcagg actaggatga	2460

gactaggcag ggtgacaagg tgggctgacc gggagtagga gcagtttttag ggtggcaggc	2520
ggaaaggggg caagaaaaag cggagttaac cttactaag catttaccct gggcttccag	2580
gcagccctgg aagtcaagag aacactcaga aatggggagg gagaagcagt ggaaatccat	2640
atggggttag gagtaggtaa gatgctgctt ctgcgggact gggaatgcgc tgtttctcag	2700
tgacatggtc tccgagacca ggagggatac acctaaggca gcctttccct cttgatgact	2760
tctacttgtc ccccttctc aaagcaatcc actgtccaag accacacgac ttcgagaacg	2820
gggaatactg gccccggtct ccctactaca atgtgagtga tgagatctct ttccactgct	2880
atgacggtta cactctccgg ggctctgcca atcgcacctg ccaagtgaat ggccgatgga	2940
gtgggcagac agcgatctgt gacaacggag gtgagaagca tcccctcccc ctacattgct	3000
gtctccctga cggcgcccag cccgaggagt gggcactcgg ctccggacac tgtaactctt	3060
gctctctacc ttgctcacgg ggccctcaggc ttcagtgctt acctcgatgt ctcatacctc	3120
tgcagcgggg tactgctcca acccgggcat cccattggc acaaggaagg tgggcagcca	3180
gtaccgcctt gaagacagcg tcacctacca ctgcagccgg gggcttacct tgcgtggctc	3240
ccagcggcga acgtgtcagg aaggtggctc ttggagcggg acggagcctt cctgccaagg	3300
tgacctttga cctgtacccc caggtcagat cctggtcttc catcctactg tcttctctcc	3360
ccacctcaac cctgctcttt cctcactttg tttaaacctc cctgtacaac tatctcactt	3420
ctgagccttt tataccctgg aaacccatga tccccgtct ctttggtcac tgtatccctg	3480
acactcccag acatttgacc tcatttctga ctctcccaga ctccctcatg tacgacaccc	3540
ctcaagaggt ggccgaagct ttctgtctt ccctgacaga gaccatagaa ggagtcgatg	3600
ctgaggatgg gcacggccca ggtttgaaga cagagaaggg aggcagggca gggaaactggg	3660
ggaaaatgga gaagggacag aactgttaat gctggagcct gagccactct cctggcacc	3720
aggggaacaa cagaagcgga agatcgctct ggacccttca ggctccatga acatctacct	3780
ggtgctagat ggatcagaca gcattggggc cagcaacttc acaggagcca aaaagtgtct	3840
agtcaactta attgagaagg tggaatctc ctatccctga actcggggga atggaatctc	3900
gctgatcttc caggactagc tccctgatca ttccagcccc tctgaacaac agggccccag	3960
gaaaatctcc aggtcctatt ctgtcctcct tcccttttac ttgaagcagt ttcttgactg	4020
gtaattctc catgaacctc agcccttgag cctcttactg agagcctccc tgtcccagca	4080
aagtcgctga aatctcccaa tcacagtatt ctattttcaa tgccatggcg ccttgttctc	4140
ctcaccaca ggtggcaagt tatggtgtga agccaagata tggctctagtg acatatgcca	4200
catacccaa aatttggtc aaagtgtctg aagcagacag cagtaatgca gactgggtca	4260
cgaagcagct caatgaaatc aattatgaag gtcagagggt agggaatggg gggagggtca	4320
ctttggggtc aggagggtca ggggtggagg ggtcatgaga ctaccttgag ggcgacaggg	4380

aggaccactt	tgtagtcaaa	agttgaacag	caggatcggt	gggcaatgga	ggttagtggg	4440
aacctgttgg	gggctggaag	ggccactttg	tgggtcaaagg	gaagtccgtg	taatgatgat	4500
taacttaaaa	agttgaaaga	tgtgggattt	cagttgcaga	ttggtctctg	gggttaaaaag	4560
atggccttga	agaccaggtg	aggtgatggg	ctcttccttc	tccacagacc	acaagttgaa	4620
gtcaggggact	aacaccaaga	aggccctcca	ggcagtgtac	agcatgatga	gctggccaga	4680
tgacgtccct	cctgaaggct	ggaaccgcac	ccgccatgtc	atcatcctca	tgactgatgg	4740
tcagaaggga	cctctctcct	gtcccagcct	ccccaccttc	tcagaccagc	atgtggccct	4800
taagtccact	tgtaacacta	tacccatggg	tggggccctg	aatgtgactc	atagctggct	4860
gttcatctct	cctgtgacct	ttcataagga	attcttccta	agccctgtga	tcaactatct	4920
ctaacccttc	ctcaacttgc	tcaccctgcc	atgtgtatcc	ctgcctttag	ccagtttata	4980
ttccttatct	cctaccctca	tggctcctgtc	tcttctgcag	gattgcacaa	catgggctgg	5040
gaccaatta	ctgtcattga	tgagatccgg	gacttgctat	acattggcaa	ggatcgcaaa	5100
aaccaaggga	aggattatct	gggtgagtaa	cctgcctagg	accagcacc	ccacttcctc	5160
agggcttga	ccctcatcct	tcctttttat	ccctcagatg	tctatgtgtt	tggggctcgg	5220
cctttgggtga	accaagtga	catcaatgct	ttggcttcca	agaaagacaa	tgagcaacat	5280
gtgttcaaag	tcaaggatat	ggaaaacctg	gaagatgttt	tctaccaa	gatcggtagg	5340
gagatacaag	ggaataaaga	acacaactct	cctcaggttc	ccctgaagta	attcattctt	5400
cctctacacc	tgaagctcta	gttgccctga	aagccttctt	cattcctcct	tctctacctc	5460
agtgtcacta	ttcttgtttc	ctggcactgt	tcacttaacc	ttagaatcac	agagctctga	5520
gcacttcaga	gatctttcta	tagtcctaca	tttgacacgt	ggaaacagaa	gccaaaggag	5580
gtcaaggga	agcaagttag	caacaagggt	gggcttgaaa	acagccaggc	ctctgacagc	5640
ttgatcccaa	gttctttccc	ttttcagtc	accatagcag	ttttctccta	acacgaggaa	5700
acaaataccc	gtggtctttc	cctttctcct	tttgggcctt	tgtcctccat	agactcctac	5760
ccaaaaggct	gctgccattt	gggaatgaag	tgttccgagt	tttcagcaca	ttctccttct	5820
ctgccagatg	aaagccagtc	tctgagtctc	tgtggcatgg	tttgggaaca	caggaagggt	5880
accgattacc	acaagcaacc	atggcaggcc	aagatctcag	tcattgtaag	cacagaatcc	5940
cagtagtggg	gacttggggg	aggtgaggtc	aaggtgaaat	gggagtaggg	gaaggaaaaa	6000
atggccataa	gagatggtgg	tttgtgaaag	ttgagctttc	cctctctact	gttgtgtccc	6060
cagcgccctt	caaagggaca	cgagagctgt	atgggggctg	tgggtgtctga	gtactttgtg	6120
ctgacagcag	cacattgttt	cactgtggat	gacaaggaac	actcaatcaa	ggtcagcgta	6180
ggtaagggatg	caactgaagg	tcctgggctg	cacctatgct	ctccaggcaa	cacctccac	6240
tttctacaga	tcctacactc	cacccatcct	caatgcagcc	ccattccttg	cacccagac	6300

cagtcagggga	tgggggaaga	cgtgaagtta	ggaatgacac	ggggccagag	gcaggaagct	6360
gcccacaaag	aggtggtacc	tactctccta	cttcaggagg	ggagaagcgg	gacctggaga	6420
tagaagtagt	cctatttcac	cccaactaca	acattaatgg	gaaaaaagaa	gcaggaattc	6480
ctgaatttta	tgactatgac	gttgccctga	tcaagctcaa	gaataagctg	aaatatggcc	6540
agactatcag	gtgagagcgt	ccagatccct	gaggaaaggc	tgggaaaggc	tggaggactg	6600
gggtgaggag	caggcctggt	ttgctgttct	ccttgtcctt	tataggccca	tttgtctccc	6660
ctgcaccgag	ggaacaactc	gagctttgag	gcttcctcca	actaccactt	gccagcaaca	6720
aagtaagaca	tacttggcaa	gaggataagg	atgagatccc	aagagacaag	tggggcatga	6780
gagggaggtg	caataggaag	agatgatgcc	tggcccagaa	cctagctcta	gaagggctta	6840
ggggacatct	actgagtgac	aaaggcaatg	gggagatgac	agtgggtggga	gcagctgaag	6900
tgacgcagtc	tattcgtcca	gaggaagagc	tgctccctgc	acaggatatc	aaagctctgt	6960
ttgtgtctga	ggaggagaaa	aagctgactc	ggaaggaggt	ctacatcaag	aatggggata	7020
aggtgagaaa	cgggcatcct	aaggaggcac	tctaggcccc	aatccttcct	aagccacttc	7080
tgttcattac	ttctccatgc	ttcccacctc	ccctacagaa	aggcagctgt	gagagagatg	7140
ctcaatatgc	cccaggctat	gacaaagtca	aggacatctc	agagggtggtc	accctcggt	7200
tcctttgtac	tggaggagtg	agtccttatg	ctgaccccaa	tacttgcaga	ggtgagagaa	7260
tgctctttgg	ttgtgctaca	agtgcccaag	gccaacagtc	ccttttctct	acagcttctc	7320
ctctccttgc	aggtgattct	ggcggcccct	tgatagttca	caagagaagt	cgtttcattc	7380
aagtgagtcc	tccttttcct	atctggggag	atgccaaagt	gtcagcatgg	gccccaaagc	7440
aggaaagctc	aatgcatgtg	gctagtaatt	cgaggtaggc	agagcctgcc	tcaccttagg	7500
accgcatgtc	ttgcctgcgt	gtgtcaagaa	cgaggctgag	ctgggtccct	agtctgattc	7560
ctttagggtca	gctaagacac	aagcaggaac	agccatgctt	ccaggattag	gaattctact	7620
gaatgatcca	tggcacccca	ctgcctctgc	aggttggtgt	aatcagctgg	ggagtagtgg	7680
atgtctgcaa	aaaccagaag	cggcaaaagc	aggtacctgc	tcacgcccga	gactttcaca	7740
tcaacctctt	tcaagtgtg	ccctggctga	aggagaaact	ccaagatgag	gatttggggt	7800
ttctataagg	ggtttcctgc	tggacagggg	cgtgggattg	aattaaaaca	gctgcgacaa	7860
cacctgtgtt	ccagatcctt	ttggggcaag	ggagtgggga	acaggcactg	gccatgttgt	7920
tacactgaga	tcaaacctga	cagccgtttt	taaaggttta	accccaatcc	caagtgtctga	7980
aaaaccagag	gctgaggggag	atgtgtaagc	ttccacctca	gtgttttact	gagaccagca	8040
ttggggcata	tgaggcacia	ggaatccagc	tctgttcctt	agaagccatc	cacaaggttt	8100
tccttgtaga	cgtcatcact	gtagacaatc	tgggtcctct	tgtcccgggtg	gcaaccctta	8160
gggctgttct	ggacagctag	ggagggagga	gaggaacagt	taaggctctaa	aggagatcat	8220

agaacagacc	ctgaggctga	ctcctgacca	cctcactcct	ggccactggc	ccctggaagc	8280
ccagttttcca	cgctgccctc	tgggtggccag	gatggcctgt	cttccttagc	tcctttgtgc	8340
caacccatgg	ccaagaaaag	tataagtgga	cattttgatg	aatgttttgt	tcttagaaaa	8400
atcccaaagt	tcattgttga	gacacgtgaa	tgatattaac	ccactactta	cagtcagtat	8460
gtcagaagct	aaaaactaga	aaacctctgt	agcccttttt	tgacatgctg	gtcaattcta	8520
gttccttttct	tttgccctgaa	gggccactgt	agctgagccc	ttcttttctgc	tcactccttt	8580
cccaggaaaa	tctactttca	gggaaaatgg	attattcaca	ctaagaaatg	ctactagctc	8640
caccagaact	cattcagggg	gtagcttttg	ccctcaccat	tctctctcaa	gcctctagct	8700
gtttcttccc	cttcctcttt	cctccctcca	ccagacatgt	tactctcttc	accccatcca	8760
atggttccat	ccccaccacc	cttgagctac	agagaatctc	tctcacccac	tcccatcctg	8820
tgatctctgt	gcctcaacac	tgctggctac	tccctctttc	tcaaagtgtg	tgtccttttg	8880
cttcagtggc	ccaggccctt	gcggtgctgc	tcccagccct	ccgacccctc	ctcctgtctc	8940
ctttgctaac	gttaggctca	acgttagcct	aacatgtcag	gacagctggg	gacatgtggg	9000
g						9001

<210> 3
 <211> 9001
 <212> ДНК
 <213> Macaca mulatta

<400> 3	
gatggaatct	tgctctgtct
cccacactgg	agtgcagtgg
cacgatcttg	gctcactgcg
60	
acttctgcct	cccagattta
agtgattctc	ctacctcggc
ctcccaagta	gctgggatta
120	
taggtgcttg	ccaccacatg
cagctaattt	ttgtattttt
agtagagaca	ggattccgcc
180	
atgttggcca	ggatggctct
gaactcctga	cctcaagtga
ttcgcccacc	tcagcctccc
240	
aaactgctgg	gattacaggc
gtgagccatt	gcacccagtc
aggtctgctt	attcttccct
300	
tctctctggg	tccaccccta
cggcagtggg	caagctgtgc
cgaggctcgc	tcccaagaaa
360	
aaaccatgtt	ccccaaactg
acagatgtca	gggaggtggg
gacagaccag	tttctatgca
420	
gtgggacca	ggaggatgag
agtccttgca	aggggtgagtc
cctcaccatg	cctggattcc
480	
caaaggggaa	ggccacctgt
gtctctgtgg	ccaggggtgca
tgccagaaca	ccagtccact
540	
gccctgtatg	acgctgtctc
ctgtcaccct	ttgctggcag
gagaatctgg	gggagcagtt
600	
ttccttgagc	ggagattcag
gtttttttcag	gtgagaaggt
ggaagcttgc	aggacccagg
660	
ggttacagga	tgtcagcctt
gttgggggga	tgagggaggc
ctttgaggga	tctagggagg
720	
ttggggctta	cagctggagc
tgtggcagcc	tcccagccag
ttctctcctt	ttctccaggt
780	
gggtctgggtg	agctgggggtc
tttacaaccc	ctgccttggc
tctgctgaca	aaaactcccc
840	
caaaagggcc	cctcgtagca
aggtcccgcc	gccacgagac
tttcacatca	atctcttccg
900	

catgcagccc	tggctgaggc	agcacctggg	ggatgtcctg	aatTTTTTtac	ccctttagtc	960
atggccactg	agccctctgc	tgtcctgtta	gaatccgccc	cccctccatc	ttctacctct	1020
gaatgcccac	ccttagactc	tgtgacccat	gctgtctcct	agttgagtaa	atctgggtct	1080
ctaggatgcc	aggggcagcg	cacacaagct	gggaaatcct	cagggctcct	accagcggga	1140
ctgcctcgct	gccccacctc	ccgctccttg	gcctgtcccc	aaattcctcc	cctggttgac	1200
ttgactcatg	ctcatttcac	tttcatatgg	aatttccag	ttatgaaatt	aataaaaaatc	1260
agtggtttcc	acatctgtct	gtgactctat	ctggaggcca	ggtagggctg	gcctgggggg	1320
aaggggaggc	cagaatgact	ccaagagcca	caggaaggca	ggtcagagac	cccactggac	1380
aaacagtggc	tggactctgt	accataacac	acaagcaaca	ggggagtgag	ctggatcctt	1440
atttctggtc	cctaagtggg	tggctctggc	ttgctgggga	ggagctgagg	ccagaaggag	1500
gtactgaagg	ggagagtcct	ggaccttggg	cagcaaaggg	tgggacttct	gcagtttctg	1560
cttccttgac	tggcagctca	gcggggccct	cccgttgga	tgttcgggga	aagtgatgag	1620
ggtaggacag	gcggggcaag	ctgcaggtgc	cagaacacag	attgcataaa	aggccgggag	1680
ctggtggggg	gcaggggaag	ggaatgtgac	caggtctagg	tctggagttt	cagcttggac	1740
actgagctaa	gtagacaagc	aaaacaagcc	aggacacgcc	atcctgcccc	agggccagct	1800
tctctcctgc	cttctaacgc	catggggagc	agtctcagcc	cccagctcta	cctgatgccc	1860
ttcatcttgg	gcctcttata	tggaggtaag	tgagggtaac	cttcccttcc	tgctgtcccc	1920
agcatccctc	cttggccttt	tggggccagg	cttcatcagc	ctttctcttc	aggtgtgacc	1980
accactccat	tgtcttcggc	ccagcctcaa	ggatcctgct	ctctggaggg	ggtagagatc	2040
aaaggtggct	ccttccgact	tctccaagag	ggccaggcac	tggaatacgt	gtgtccttct	2100
ggcttctacc	cgtaccctgt	gcagacacgt	acctgcagat	ccacggggtc	ctggagcacc	2160
ctgcagactc	aagatcgaaa	aactgtcaag	aaggcagagt	gcagaggttt	gagggcaatg	2220
agtgtgggca	gtggcctaag	ggagaaacag	ggcagatggc	agcaagggtca	ggactaggat	2280
gagactaggc	agggtgacaa	ggtgggctga	ccaggagtag	gagcagtttt	agggttgtag	2340
agggaaagga	agggaaaaaa	aaaggggagt	taacctttag	taagcattta	ccctgggcctt	2400
ccacgcagcc	ctggaagtca	agagaacact	cagcaatggg	gagggaggag	cagcggaaac	2460
ccctatgggt	tgaagggtag	gtaagatgca	gcttctgcag	gactgggaat	gctctgtttc	2520
tcagtgacct	ggtctctgag	accaggaggg	aaacacctaa	ggcagccttt	ccctcttaat	2580
gacttctact	tctcccctct	tctcaaagca	atccgctgtc	cacgaccaca	ggacttcogag	2640
aacggggaat	accggccccg	gtctccctac	tacaatgtga	gtgatgagat	ctctttccac	2700
tgctatgacg	gttacactct	ccggggctct	gccaatcgca	cctgccaaagt	gaatggccgg	2760
tggagtgggc	agacagcgat	ctgtgacaac	ggaggtgaga	agcatcctct	ccccccacat	2820

tgctgtctcc	ctgacagcgc	ctagcctgag	gagtgggcat	ttgccccgg	acactgtaac	2880
tcttgctctc	taccttgccc	tcggggcctc	aggcttcagc	gcttacctcc	atgtctcatg	2940
cctctgcagc	ggggtactgc	tccaaccag	gcatcccat	tggcacaagg	aaggtgggca	3000
gccggtaccg	ccttgaagac	agcgtcacct	accactgcag	ccgggggctt	accctgcgty	3060
gctcccagcg	gcgaacatgt	caggaaggtg	gctcttggag	cgggacggag	ccttcctgcc	3120
aaggtgaccc	ttgacctgta	ccccaggctc	agatcctgat	ccttgcatcct	actgtcttct	3180
ctccccacct	caaccctgct	ctttcctcac	ttcttttaaa	ccttcctcta	gaactgtctc	3240
acttctgagc	cttttctacc	ctggaaaccc	acaatcccct	gtctctttgg	tactgtgtgc	3300
cctgacactc	ccagacattt	gacctcattt	ctgactctcc	cagactcctt	catgtacgac	3360
accctcaag	aggtggccga	agctttcctg	tcttcctga	cggagaccat	agaaggagtc	3420
gatgccgagg	atgggcacag	cccaggtttg	aaggcagaga	ggggaggcaa	ggcagggaac	3480
tgggggaaaa	tggagaaggg	acaagataat	cgttcatgct	ggagcctgag	tactctcct	3540
ggcaccagc	ggaacaacag	aagcggagga	tcatcctaga	cccttcaggc	tccatgaaca	3600
tctacctggg	gctagatgga	tcagacagca	ttggggccgg	caacttcaca	ggagccaaaa	3660
agtgtctagt	caacttaatt	gagaaggtgg	agtcctccta	tccctgaact	tgggggaatg	3720
gaatcttgct	gatcttcag	gactagctcc	ctgatcattc	cagcccctct	gaaccgcagg	3780
gccccaggaa	agtctccagg	tcctattctg	tcctccttcc	cctgtacttg	attcctccat	3840
gaacctgtgc	ttgagcctct	tcctaagagc	ctccctgtcc	cagcaacggt	gctgaagtct	3900
cccaatcaca	gtattctact	ttcaatgcca	tggcgccttg	ttctcctcac	ccacaggctg	3960
caagttatgg	tgtgaagcca	agatatgtc	tagtgacata	tgccacatac	cccagaattt	4020
gggtcaaagt	gtctgaccaa	gagagcagca	atgcagactg	ggtcacgaag	aagctcagty	4080
aatcaatta	tgaaggtcag	aggttaggga	atgggtgggag	gttcactttg	gggtcaggag	4140
gttcaggagt	gttgtgtgga	gggggtcatg	agactacctt	gagggcaaca	gggggaccac	4200
tttgtagtca	aaggttgaac	agcaggatca	ttgggcaatg	gaggttagtg	ggaacctgct	4260
gagggctgga	agggccactt	tgtgggtcaa	gggaagtcca	tatgatgatt	aacttaaaaa	4320
gttgaagatg	tgagatttca	gttgcagatt	ggctctctgg	gttaaaagat	ggcttggaag	4380
accaggtgag	gcgatgctct	cttcctccc	cacagaccac	aagttgaagt	cagggactaa	4440
caccaagagg	gccctccagg	cagtgtacag	catgatgagt	tggccagagg	acatccctcc	4500
tgaaggctgg	aaccgcaccc	gccatgtcat	catcctcatg	accgatggtc	agaagggacc	4560
tctctcctgt	cccagcctcc	ccaccttctc	agaccagcat	gtggccctta	agtccacttg	4620
taacactata	cccatggttg	gggccctgaa	tgtgactcgt	aactggctgt	tcatctctcc	4680
tgtgaccctt	cataaagaat	tattcctaaa	gccctgtgat	caactacctc	taacccttcc	4740

tcaacttact	caccctgcc	cgtgtatcac	tgcctctagc	caatttatct	tatctcctac	4800
cctcatggtc	ccgtctcttc	tgcaggattg	cacaacatgg	gcggggaccc	aattactgtc	4860
attgatgaga	tccgggactt	gttatacatc	ggcaaggatc	gtaaaaaccc	gagggaggat	4920
tatctgggtg	agtaacctgc	ctaggaccca	gcaccctact	tcctcagggc	ttggaccgtc	4980
atccttcctt	tttctccctc	agatgtctat	gtgtttgggg	ttggaccttt	ggtggaccaa	5040
gtgaacatca	atgctttggc	ttccaagaaa	gacaatgagc	aacatgtggt	caaagtcaag	5100
gatatggaaa	acctggaaga	cgttttcttc	caaagtattg	gtaggcagac	acaagggaat	5160
caagaacgca	actctcctca	gcttccccctg	aaataattca	ttcttcctct	acccctgaag	5220
ctctagtgtc	ctggaaagcc	ttcttcattc	ctccttctct	acctcagtat	cactattctt	5280
gtttcctggc	actgtttgct	tcttaacctt	agaatcacag	agctctaggc	acttcagaga	5340
tctttctatt	gtcctacatt	tgacacatgt	ggaaacaaag	gccaaaggag	gtcaaggggc	5400
agcaagctag	caacagggtc	gggcttgaaa	acagccaggc	ctctgatagc	ttgatcccaa	5460
gttctttccc	ttttcactcc	accacagcag	ttttctccta	acacgaggaa	acaaatacct	5520
gtggcctttc	cctttctcct	tttgggcctc	tgccccccac	agacttctac	ccaaaggctg	5580
ctgccgtttg	ggaatgaagt	gttccaagtt	ttcagcacat	tctccttctc	tgccagatga	5640
aagccagtct	ctgagtctct	gtggcatggt	ttgggaacac	agcaagggta	ccgattacca	5700
caagcaacca	tggcaggcca	agatctcagt	cactgtaagc	acagaatccc	agtagtgagg	5760
acttggggga	ggtgagggtc	aggtgaaatg	ggagtagggg	aagggcaaaa	tggccgtaag	5820
agatggtggt	ttgtgaaagt	tgagttttcc	ctttctactg	ttctgttccc	agcgcccttc	5880
gaagggacat	gagagctgta	tgggggctgt	ggtgtctgag	tactttgtgc	tgacagcagc	5940
acattgtttt	actgtggacg	acaaggaaca	ctcaatcaag	gtcagcgtgg	gtaaggatgc	6000
aactgaagg	cccgggctgc	acctacgcc	tccaggcaac	acctccact	ttctacagat	6060
cccacactcc	actcatctgc	aatgcagccc	catcccttgc	acccagacc	agtcagggat	6120
ggggaagact	tgaagttagg	aatgacatgg	ggccagaggc	aagaagctgc	ccacaaagag	6180
gtggtaccta	ttctcctact	tcaagggaag	aagcgggacc	tggagataga	aaaagtccta	6240
tttcaccccg	actacaacat	tagcgagaaa	aaagaagcag	gaattcctga	attttatgac	6300
tatgacgttg	ccctgatcaa	gctcaagaat	aagttgaatt	atgacccgac	tatcagggtga	6360
gagcatccag	atccctgagg	aaaggctggg	aaaggctgga	ggactgggg	gaggagcagg	6420
cctagtttgc	tgttctttct	ccatccttta	taggccatt	tgtctcccct	gcaccgaggg	6480
aacaactcga	gctttgaggc	ttcctccaac	taccacttgc	cagcaacaga	gtaagacata	6540
ctagggggga	ggataaggat	gagatcccga	gacaagtgag	gcatgagagg	gagatgcaat	6600
aggaagagac	gatgcctggc	ccagaacctc	gcactaggaa	gggcttaggg	gacatctgct	6660

gagtgacaaa	gtcaataggg	agatgacagt	ggtgggagca	gctgaagtga	tgcagtctat	6720
ttgtccagag	gaagagctgc	tccctgcaca	ggatatcaaa	gctctgtttg	tgtctgagga	6780
ggagaagaag	ctgactcggg	aggaggtcta	catcaagaat	ggggataagg	tgagaaatgg	6840
gcatcctaag	gaggcactct	aggccctaata	ccttcctaag	ccacctctgt	tcattacctt	6900
tctccatgct	tcccacctcc	cctacagaaa	ggcagctgtg	agagagatgc	tcaatatgcc	6960
ccaggctatg	acaaagtcaa	ggacatctcg	gaggtgggtca	cccctcggtt	cctttgtact	7020
ggaggagtga	gtccctatgc	tgaccccaat	acttgagag	gtgagagAAC	gctctctggt	7080
tgtgctccaa	gtgcccagg	gccaagagtc	cttttccta	cagcttctcc	tctccttgca	7140
ggtgattctg	gcggcccctt	gatagttcac	aagagaagtc	gtttcattca	agtgagtctt	7200
ccctttccta	tctggggaga	tgccaagtgg	tcagcatggg	cccaaagca	ggaaagcaca	7260
atgcatgtgg	ctagtaattc	gaggtgggca	gagcctgcct	cacttttagga	ctgcatgtct	7320
ggcctgtgtg	tgtcaagaat	gaggctgagc	tgggtcccta	gcctgattcc	tttaggtcag	7380
ctaagacaca	atcaggaaca	gtcatgcttc	caggattagg	aattctatga	atgatccatg	7440
gcacccact	gcctctgcag	gttgggtgtca	tcagctgggg	agtagtgga	gtctgcaaaa	7500
accagaagcg	gcaaaagcag	gtacctgctc	acgcccagag	ctttcacgtc	aacctcttcc	7560
aagtgctgcc	ctggctgaag	gagaaactcc	aagatgagga	tttgggtttt	ctctaagggg	7620
tttctgctg	gacaggggcg	cgggattgaa	ttaaaacagc	tgcgacaaca	cttgtgttcc	7680
agatcctttt	ggggcaagg	agtggggaac	gggcactggc	catgttggtta	cactgagatc	7740
aaacctgaca	cccattttta	aaggcttaac	cccaatccca	agtgtctgaa	aaccagaggc	7800
tgaggagat	atgtaagctt	ccacctcagt	gttttactga	gaccagcatt	ggggcatttg	7860
aggcacaagg	aatccagctc	tgttccttag	aagccatcca	caagggtttc	cttgtagacg	7920
tcactactgt	agacaatctg	ggtcctcttg	tcccgggtgg	aacccttagg	gctgttctgg	7980
acagctaggg	agggaggaga	ggaacagtta	aggtctaaag	gagatcatag	atcagacctt	8040
gaggctgact	cctgaccacc	tcagtctctg	ctgctggccc	ctggaaaccc	agtttccacg	8100
ctgccctctg	gtggccagga	tggcctgtct	tccttagctc	ctttgtgcca	acccatggcc	8160
aaggagagt	taagtggaca	ttttgatgaa	tgttttggtc	ttagaaaaat	cccaaagtgc	8220
attgttgaga	tatatgaatg	atattaaccc	actacttata	gtcagtatgt	cagaagctaa	8280
aaactagaaa	acctctgtag	ccctttattg	acatgctggg	caactctagt	tcctttcttt	8340
tgccctgaa	gccactgttg	ctctgagtc	ttctttctgc	tcactccttt	cccaggaaaa	8400
tctactttca	ggtaaagtgg	ttactcatac	taagggaatgc	tactagctcc	accagaactc	8460
atccagcatg	tagctttggc	cctcaccatt	ctctctcaag	cctctagctg	tttcttcccc	8520
ttcctctttt	cctccctcca	ccagacatgt	tactctcttc	accccatcca	aagattccat	8580

```

ccccaccacc cttgacctag agagaatctc tcccacccac ttctcatcct gtgatctctg      8640
taccttgaca ctgctggcta ctccctcttt ctcaaagcat gtgtcctttc gcttcagtgg      8700
cccaggcccc tctggtgctg ctcccagccc tctgaccctt cctcctgtct cctttgctaa      8760
cgttaggctc aacgttagcc taacgtgtca ggagagctgg agacacgtgg ggcgtaaggt      8820
ggacagtcct gtttcctaac atagtccctg agtattcctc aagtctagtc ctgggtcggt      8880
ttttttctcc gaaatcagtc tccctcatga tcggggagcc accctgtgat gcagatgact      8940
taatctatgt tttcattcct tacctcacac ctgagttcca gaccctaata ttcaaatact      9000
t                                                                                   9001

```

```

<210> 4
<211> 4086
<212> ДНК
<213> Macaca mulatta

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (229) .. (4029)

```

```

<400> 4
atagatatat tagcatcagg gagacagggc aaagggttcca cccttcagct cagtccccag      60
tccctgctta ttatttcctt aacagaagac catccccctt gccactccct gggttttctt      120
ctctggcagc aatgaagcag ctgctgagcc agctctgggtt ttcgggaagt cagatgacct      180
tttccctccc gcggctctct gcctctcgct gtccctaggg aggacacc atg gac cca      237
                                     Met Asp Pro
                                     1
ctg atg gtt ctt ttt tgc ctg ctg ttc ctg tac cca ggt ccg gca gac      285
Leu Met Val Leu Phe Cys Leu Leu Phe Leu Tyr Pro Gly Pro Ala Asp
   5                               10                               15

tcg gct acc tcc tgc cct cag aac gtg aat atc tct ggt ggc acc ttc      333
Ser Ala Thr Ser Cys Pro Gln Asn Val Asn Ile Ser Gly Gly Thr Phe
  20                               25                               30                               35

acc ctc agc cat ggc tgg gcc cct ggg agc ctt ctc atc tac tcc tgt      381
Thr Leu Ser His Gly Trp Ala Pro Gly Ser Leu Leu Ile Tyr Ser Cys
                     40                               45                               50

ccc cag ggc ctg tac cca tcc cca gcg tca cgg ctg tgc aag agc agc      429
Pro Gln Gly Leu Tyr Pro Ser Pro Ala Ser Arg Leu Cys Lys Ser Ser
                     55                               60                               65

gga cag tgg cag acc cca aga gcc acc cgg tct ctg act aag gcg gtc      477
Gly Gln Trp Gln Thr Pro Arg Ala Thr Arg Ser Leu Thr Lys Ala Val
   70                               75                               80

tgc aaa cct ggc cac tgc ccc aac ccc ggc att tcg ctg ggc gcg gtg      525
Cys Lys Pro Gly His Cys Pro Asn Pro Gly Ile Ser Leu Gly Ala Val
   85                               90                               95

cgg aca ggc tcc cgc ttt ggt cat ggg gac aag gtc cgc tat cgc tgc      573
Arg Thr Gly Ser Arg Phe Gly His Gly Asp Lys Val Arg Tyr Arg Cys

```

100		105		110		115	
tcc tcg aat ctt gtg ctc acg ggg tct gcg gag cgg gag tgc cag ggc							621
Ser Ser Asn Leu Val Leu Thr Gly Ser Ala Glu Arg Glu Cys Gln Gly							
		120		125		130	
aac ggg gtc tgg agt gga acg gag ccc atc tgc cgc cag ccc tac tct							669
Asn Gly Val Trp Ser Gly Thr Glu Pro Ile Cys Arg Gln Pro Tyr Ser							
		135		140		145	
tat gac ttc cct gag gac gtg gcc cct gcc ctg ggc acc tcc ttc tcc							717
Tyr Asp Phe Pro Glu Asp Val Ala Pro Ala Leu Gly Thr Ser Phe Ser							
		150		155		160	
cac atg ctt ggg gcc acc aat ccc acc cag agg aca aag gat cat gaa							765
His Met Leu Gly Ala Thr Asn Pro Thr Gln Arg Thr Lys Asp His Glu							
		165		170		175	
aat gga act ggg act aac acc tat gca gcc cta aac agt gtc tat ctc							813
Asn Gly Thr Gly Thr Asn Thr Tyr Ala Ala Leu Asn Ser Val Tyr Leu							
		180		185		190	195
atg atg aac aat caa atg caa ctc ctt ggc atg aaa acg atg gcc tgg							861
Met Met Asn Asn Gln Met Gln Leu Leu Gly Met Lys Thr Met Ala Trp							
		200		205		210	
cag gaa atc cga cat gcc atc atc ctt ctg aca gat gga aag tcc aat							909
Gln Glu Ile Arg His Ala Ile Ile Leu Leu Thr Asp Gly Lys Ser Asn							
		215		220		225	
atg ggt ggc tct ccc aaa aca gct gtt gac caa atc aga gag atc ttg							957
Met Gly Gly Ser Pro Lys Thr Ala Val Asp Gln Ile Arg Glu Ile Leu							
		230		235		240	
aat atc aac cag aag agg aat gac tat ctg gac atc tat gcc atc ggg							1005
Asn Ile Asn Gln Lys Arg Asn Asp Tyr Leu Asp Ile Tyr Ala Ile Gly							
		245		250		255	
gtg ggc aag ctg gat gtg gac tgg aga gaa ctg aat gag ctg ggg tcc							1053
Val Gly Lys Leu Asp Val Asp Trp Arg Glu Leu Asn Glu Leu Gly Ser							
		260		265		270	275
aag aag gat ggc gag agg cat gcc ttc att ctg cag gac aca aag gct							1101
Lys Lys Asp Gly Glu Arg His Ala Phe Ile Leu Gln Asp Thr Lys Ala							
		280		285		290	
ctg cac cag gtc ttt gaa cat atg ctg gat gtc tcc aag ctc aca gac							1149
Leu His Gln Val Phe Glu His Met Leu Asp Val Ser Lys Leu Thr Asp							
		295		300		305	
acc atc tgc ggg gtg ggg aac atg tca gca aac gcc tct gac caa gag							1197
Thr Ile Cys Gly Val Gly Asn Met Ser Ala Asn Ala Ser Asp Gln Glu							
		310		315		320	
agg aca ccc tgg cat gtc act att aag ccc aag agc caa gag acc tgc							1245
Arg Thr Pro Trp His Val Thr Ile Lys Pro Lys Ser Gln Glu Thr Cys							
		325		330		335	
cgg gga gcc ctc atc tcc gac caa tgg gtc ctg aca gcg gct cac tgc							1293
Arg Gly Ala Leu Ile Ser Asp Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys							
		340		345		350	355
ttc cgc gat ggc aac gac cac tcc cta tgg agg gtc aat gtg gga gac							1341
Phe Arg Asp Gly Asn Asp His Ser Leu Trp Arg Val Asn Val Gly Asp							

360										365					370					
ccc	aaa	tcc	cag	tgg	ggc	aaa	gaa	ttc	ctt	att	gag	aag	gca	gtg	att	1389				
Pro	Lys	Ser	Gln	Trp	Gly	Lys	Glu	Phe	Leu	Ile	Glu	Lys	Ala	Val	Ile					
			375					380					385							
tcc	cca	gga	ttt	gat	gtc	ttt	gcc	aaa	aag	aac	cag	gga	atc	ctg	gag	1437				
Ser	Pro	Gly	Phe	Asp	Val	Phe	Ala	Lys	Lys	Asn	Gln	Gly	Ile	Leu	Glu					
		390					395					400								
ttc	tat	ggc	gat	gac	atc	gcc	ctg	ctg	aag	ctg	gcc	cag	aaa	gta	aag	1485				
Phe	Tyr	Gly	Asp	Asp	Ile	Ala	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gln	Lys	Val	Lys					
	405					410					415									
atg	tcc	acc	cat	gcc	agg	ccc	atc	tgc	ctt	ccc	tgc	acc	atg	gag	gcc	1533				
Met	Ser	Thr	His	Ala	Arg	Pro	Ile	Cys	Leu	Pro	Cys	Thr	Met	Glu	Ala					
420					425					430					435					
aat	ctg	gct	ctg	cgg	aga	cct	caa	ggc	agc	acc	tgt	agg	gac	cat	gag	1581				
Asn	Leu	Ala	Leu	Arg	Arg	Pro	Gln	Gly	Ser	Thr	Cys	Arg	Asp	His	Glu					
				440				445						450						
aat	gaa	ctg	ctg	aac	aaa	cag	agt	gtt	cct	gct	cat	ttt	gtc	gcc	ttg	1629				
Asn	Glu	Leu	Leu	Asn	Lys	Gln	Ser	Val	Pro	Ala	His	Phe	Val	Ala	Leu					
			455					460					465							
aat	ggg	agc	aaa	ctg	aac	att	aac	ctt	aag	atg	gga	gtg	gag	tgg	aca	1677				
Asn	Gly	Ser	Lys	Leu	Asn	Ile	Asn	Leu	Lys	Met	Gly	Val	Glu	Trp	Thr					
		470					475					480								
agc	tgt	gcc	gag	gtc	gtc	tcc	caa	gaa	aaa	acc	atg	ttc	ccc	aac	ttg	1725				
Ser	Cys	Ala	Glu	Val	Val	Ser	Gln	Glu	Lys	Thr	Met	Phe	Pro	Asn	Leu					
	485					490					495									
aca	gat	gtc	agg	gag	gtg	gtg	aca	gac	cag	ttt	cta	tgc	agt	ggg	acc	1773				
Thr	Asp	Val	Arg	Glu	Val	Val	Thr	Asp	Gln	Phe	Leu	Cys	Ser	Gly	Thr					
500					505					510					515					
cag	gag	gat	gag	agt	ccc	tgc	aag	ggc	gtg	acc	acc	act	cca	ttg	tct	1821				
Gln	Glu	Asp	Glu	Ser	Pro	Cys	Lys	Gly	Val	Thr	Thr	Thr	Pro	Leu	Ser					
				520				525						530						
tcg	gcc	cag	cct	caa	gga	tcc	tgc	tct	ctg	gag	ggg	gta	gag	atc	aaa	1869				
Ser	Ala	Gln	Pro	Gln	Gly	Ser	Cys	Ser	Leu	Glu	Gly	Val	Glu	Ile	Lys					
			535					540					545							
ggc	ggc	tcc	ttc	cga	ctt	ctc	caa	gag	ggc	cag	gca	ctg	gaa	tac	gtg	1917				
Gly	Gly	Ser	Phe	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu	Gly	Gln	Ala	Leu	Glu	Tyr	Val					
		550					555					560								
tgt	cct	tct	ggc	ttc	tac	ccg	tac	cct	gtg	cag	aca	cgt	acc	tgc	aga	1965				
Cys	Pro	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Tyr	Pro	Val	Gln	Thr	Arg	Thr	Cys	Arg					
	565					570					575									
tcc	acg	ggg	tcc	tgg	agc	acc	ctg	cag	act	caa	gat	cga	aaa	act	gtc	2013				
Ser	Thr	Gly	Ser	Trp	Ser	Thr	Leu	Gln	Thr	Gln	Asp	Arg	Lys	Thr	Val					
580					585					590					595					
aag	aag	gca	gag	tgc	aga	gca	atc	cgc	tgt	cca	cga	cca	cag	gac	ttc	2061				
Lys	Lys	Ala	Glu	Cys	Arg	Ala	Ile	Arg	Cys	Pro	Arg	Pro	Gln	Asp	Phe					
				600				605						610						
gag	aac	ggg	gaa	tac	cgg	ccc	cgg	tct	ccc	tac	tac	aat	gtg	agt	gat	2109				
Glu	Asn	Gly	Glu	Tyr	Arg	Pro	Arg	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Val	Ser	Asp					

615							620					625					
gag	atc	tct	ttc	cac	tgc	tat	gac	ggt	tac	act	ctc	cgg	ggc	tct	gcc	2157	
Glu	Ile	Ser	Phe	His	Cys	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Thr	Leu	Arg	Gly	Ser	Ala		
		630					635					640					
aat	cgc	acc	tgc	caa	gtg	aat	ggc	cgg	tgg	agt	ggg	cag	aca	gcg	atc	2205	
Asn	Arg	Thr	Cys	Gln	Val	Asn	Gly	Arg	Trp	Ser	Gly	Gln	Thr	Ala	Ile		
	645					650					655						
tgt	gac	aac	gga	gcg	ggg	tac	tgc	tcc	aac	cca	ggc	atc	ccc	att	ggc	2253	
Cys	Asp	Asn	Gly	Ala	Gly	Tyr	Cys	Ser	Asn	Pro	Gly	Ile	Pro	Ile	Gly		
660					665				670						675		
aca	agg	aag	gtg	ggc	agc	cgg	tac	cgc	ctt	gaa	gac	agc	gtc	acc	tac	2301	
Thr	Arg	Lys	Val	Gly	Ser	Arg	Tyr	Arg	Leu	Glu	Asp	Ser	Val	Thr	Tyr		
			680						685					690			
cac	tgc	agc	cgg	ggg	ctt	acc	ctg	cgt	ggc	tcc	cag	cgg	cga	aca	tgt	2349	
His	Cys	Ser	Arg	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Gly	Ser	Gln	Arg	Arg	Thr	Cys		
			695					700					705				
cag	gaa	ggt	ggc	tct	tgg	agc	ggg	acg	gag	cct	tcc	tgc	caa	gac	tcc	2397	
Gln	Glu	Gly	Gly	Ser	Trp	Ser	Gly	Thr	Glu	Pro	Ser	Cys	Gln	Asp	Ser		
		710					715					720					
ttc	atg	tac	gac	acc	cct	caa	gag	gtg	gcc	gaa	gct	ttc	ctg	tct	tcc	2445	
Phe	Met	Tyr	Asp	Thr	Pro	Gln	Glu	Val	Ala	Glu	Ala	Phe	Leu	Ser	Ser		
	725					730					735						
ctg	acg	gag	acc	ata	gaa	gga	gtc	gat	gcc	gag	gat	ggg	cac	agc	cca	2493	
Leu	Thr	Glu	Thr	Ile	Glu	Gly	Val	Asp	Ala	Glu	Asp	Gly	His	Ser	Pro		
740					745				750						755		
ggg	gaa	caa	cag	aag	cgg	agg	atc	atc	cta	gac	cct	tca	ggc	tcc	atg	2541	
Gly	Glu	Gln	Gln	Lys	Arg	Arg	Ile	Ile	Leu	Asp	Pro	Ser	Gly	Ser	Met		
				760					765					770			
aac	atc	tac	ctg	gtg	cta	gat	gga	tca	gac	agc	att	ggg	gcc	ggc	aac	2589	
Asn	Ile	Tyr	Leu	Val	Leu	Asp	Gly	Ser	Asp	Ser	Ile	Gly	Ala	Gly	Asn		
			775					780					785				
ttc	aca	gga	gcc	aaa	aag	tgt	cta	gtc	aac	tta	att	gag	aag	gtg	gca	2637	
Phe	Thr	Gly	Ala	Lys	Lys	Cys	Leu	Val	Asn	Leu	Ile	Glu	Lys	Val	Ala		
		790					795					800					
agt	tat	ggt	gtg	aag	cca	aga	tat	gct	cta	gtg	aca	tat	gcc	aca	tac	2685	
Ser	Tyr	Gly	Val	Lys	Pro	Arg	Tyr	Ala	Leu	Val	Thr	Tyr	Ala	Thr	Tyr		
	805					810					815						
ccc	aga	att	tgg	gtc	aaa	gtg	tct	gac	caa	gag	agc	agc	aat	gca	gac	2733	
Pro	Arg	Ile	Trp	Val	Lys	Val	Ser	Asp	Gln	Glu	Ser	Ser	Asn	Ala	Asp		
820					825					830					835		
tgg	gtc	acg	aag	aag	ctc	agt	gaa	atc	aat	tat	gaa	gac	cac	aag	ttg	2781	
Trp	Val	Thr	Lys	Lys	Leu	Ser	Glu	Ile	Asn	Tyr	Glu	Asp	His	Lys	Leu		
				840					845					850			
aag	tca	ggg	act	aac	acc	aag	agg	gcc	ctc	cag	gca	gtg	tac	agc	atg	2829	
Lys	Ser	Gly	Thr	Asn	Thr	Lys	Arg	Ala	Leu	Gln	Ala	Val	Tyr	Ser	Met		
			855					860					865				
atg	agt	tgg	cca	gag	gac	atc	cct	cct	gaa	ggc	tgg	aac	cgc	acc	cgc	2877	
Met	Ser	Trp	Pro	Glu	Asp	Ile	Pro	Pro	Glu	Gly	Trp	Asn	Arg	Thr	Arg		

870	875	880	
cat gtc atc atc ctc atg acc gat gga ttg cac aac atg ggc ggg gac His Val Ile Ile Leu Met Thr Asp Gly Leu His Asn Met Gly Gly Asp 885 890 895			2925
cca att act gtc att gat gag atc cgg gac ttg tta tac atc ggc aag Pro Ile Thr Val Ile Asp Glu Ile Arg Asp Leu Leu Tyr Ile Gly Lys 900 905 910 915			2973
gat cgt aaa aac ccg agg gag gat tat ctg gat gtc tat gtg ttt ggg Asp Arg Lys Asn Pro Arg Glu Asp Tyr Leu Asp Val Tyr Val Phe Gly 920 925 930			3021
gtt gga cct ttg gtg gac caa gtg aac atc aat gct ttg gct tcc aag Val Gly Pro Leu Val Asp Gln Val Asn Ile Asn Ala Leu Ala Ser Lys 935 940 945			3069
aaa gac aat gag caa cat gtg ttc aaa gtc aag gat atg gaa aac ctg Lys Asp Asn Glu Gln His Val Phe Lys Val Lys Asp Met Glu Asn Leu 950 955 960			3117
gaa gac gtt ttc ttc caa atg att gat gaa agc cag tct ctg agt ctc Glu Asp Val Phe Phe Gln Met Ile Asp Glu Ser Gln Ser Leu Ser Leu 965 970 975			3165
tgt ggc atg gtt tgg gaa cac agc aag ggt acc gat tac cac aag caa Cys Gly Met Val Trp Glu His Ser Lys Gly Thr Asp Tyr His Lys Gln 980 985 990 995			3213
cca tgg cag gcc aag atc tca gtc act cgc cct tcg aag gga cat Pro Trp Gln Ala Lys Ile Ser Val Thr Arg Pro Ser Lys Gly His 1000 1005 1010			3258
gag agc tgt atg ggg gct gtg gtg tct gag tac ttt gtg ctg aca Glu Ser Cys Met Gly Ala Val Val Ser Glu Tyr Phe Val Leu Thr 1015 1020 1025			3303
gca gca cat tgt ttt act gtg gac gac aag gaa cac tca atc aag Ala Ala His Cys Phe Thr Val Asp Asp Lys Glu His Ser Ile Lys 1030 1035 1040			3348
gtc agc gtg gga ggg aag aag cgg gac ctg gag ata gaa aaa gtc Val Ser Val Gly Gly Lys Lys Arg Asp Leu Glu Ile Glu Lys Val 1045 1050 1055			3393
cta ttt cac ccc gac tac aac att agc gag aaa aaa gaa gca gga Leu Phe His Pro Asp Tyr Asn Ile Ser Glu Lys Lys Glu Ala Gly 1060 1065 1070			3438
att cct gaa ttt tat gac tat gac gtt gcc ctg atc aag ctc aag Ile Pro Glu Phe Tyr Asp Tyr Asp Val Ala Leu Ile Lys Leu Lys 1075 1080 1085			3483
aat aag ttg aat tat gac ccg act atc agg ccc att tgt ctc ccc Asn Lys Leu Asn Tyr Asp Pro Thr Ile Arg Pro Ile Cys Leu Pro 1090 1095 1100			3528
tgc acc gag gga aca act cga gct ttg agg ctt cct cca act acc Cys Thr Glu Gly Thr Thr Arg Ala Leu Arg Leu Pro Pro Thr Thr 1105 1110 1115			3573
act tgc cag caa cag aag gaa gag ctg ctc cct gca cag gat atc Thr Cys Gln Gln Gln Lys Glu Glu Leu Leu Pro Ala Gln Asp Ile			3618

1120	1125	1130	
aaa gct ctg ttt gtg tct gag gag gag aag	aag ctg act cgg aag		3663
Lys Ala Leu Phe Val Ser Glu Glu Glu Lys	Lys Leu Thr Arg Lys		
1135	1140	1145	
gag gtc tac atc aag aat ggg gat aag aaa	ggc agc tgt gag aga		3708
Glu Val Tyr Ile Lys Asn Gly Asp Lys Lys	Gly Ser Cys Glu Arg		
1150	1155	1160	
gat gct caa tat gcc cca ggc tat gac aaa	gtc aag gac atc tcg		3753
Asp Ala Gln Tyr Ala Pro Gly Tyr Asp Lys	Val Lys Asp Ile Ser		
1165	1170	1175	
gag gtg gtc acc cct cgg ttc ctt tgt act	gga gga gtg agt ccc		3798
Glu Val Val Thr Pro Arg Phe Leu Cys Thr	Gly Gly Val Ser Pro		
1180	1185	1190	
tat gct gac ccc aat act tgc aga ggt gat	tct ggc ggc ccc ttg		3843
Tyr Ala Asp Pro Asn Thr Cys Arg Gly Asp	Ser Gly Gly Pro Leu		
1195	1200	1205	
ata gtt cac aag aga agt cgt ttc att caa	gtt ggt gtc atc agc		3888
Ile Val His Lys Arg Ser Arg Phe Ile Gln	Val Gly Val Ile Ser		
1210	1215	1220	
tgg gga gta gtg gat gtc tgc aaa aac cag	aag cgg caa aag cag		3933
Trp Gly Val Val Asp Val Cys Lys Asn Gln	Lys Arg Gln Lys Gln		
1225	1230	1235	
gta cct gct cac gcc cga gac ttt cac gtc	aac ctc ttc caa gtg		3978
Val Pro Ala His Ala Arg Asp Phe His Val	Asn Leu Phe Gln Val		
1240	1245	1250	
ctg ccc tgg ctg aag gag aaa ctc caa gat	gag gat ttg ggt ttt		4023
Leu Pro Trp Leu Lys Glu Lys Leu Gln Asp	Glu Asp Leu Gly Phe		
1255	1260	1265	
ctc taa ggggtttcct gctggacagg ggcgcgggat	tgaattaaaa cagctgcgac		4079
Leu			
aacactt			4086
<210> 5			
<211> 2767			
<212> ДНК			
<213> Mus musculus			
<220>			
<221> CDS			
<222> (403) .. (2694)			
<400> 5			
gctccatcac acagtccatg gaaagactga tcttttaaat tgggggtagt ggaggtggtg			60
gtctgtgctt gttaggaggg gtctgggggc taagagggag ctttgaaagg gaagttctgg			120
cccttgggtca gtcaagggtg gggctcacat agtttctggt tcctcagttg gcagttcagc			180
tggggccctc cttcatgaat gttccgggaa gcagtggctg cgtgcgcagg gtaggctggc			240
caggctgcag atgccagagc agattgcata aaagggttagg ggacagtggg aaaggggtgt			300

agccagatcc agcatttggg ttctagtttg gacaggaggt caaataggca cccagagtga	360
cctggagagg gctttgggcc actggactct ctggtgcttt cc atg aca atg gag Met Thr Met Glu 1	414
agc ccc cag ctc tgc ctc gtc ctc ttg gtc tta ggc ttc tcc tct gga Ser Pro Gln Leu Cys Leu Val Leu Leu Val Leu Gly Phe Ser Ser Gly 5 10 15 20	462
ggt gtg agc gca act cca gtg ctt gag gcc cgg ccc caa gtc tcc tgc Gly Val Ser Ala Thr Pro Val Leu Glu Ala Arg Pro Gln Val Ser Cys 25 30 35	510
tct ctg gag gga gta gag atc aaa ggc ggc tcc ttt caa ctt ctc caa Ser Leu Glu Gly Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Phe Gln Leu Leu Gln 40 45 50	558
ggc ggt cag gcc ctg gag tac cta tgt ccc tct ggc ttc tac cca tac Gly Gly Gln Ala Leu Glu Tyr Leu Cys Pro Ser Gly Phe Tyr Pro Tyr 55 60 65	606
ccc gtg cag act cga acc tgc aga tcc aca ggc tcc tgg agc gac ctg Pro Val Gln Thr Arg Thr Cys Arg Ser Thr Gly Ser Trp Ser Asp Leu 70 75 80	654
cag acc cga gac caa aag att gtc cag aag gcg gaa tgc aga gca ata Gln Thr Arg Asp Gln Lys Ile Val Gln Lys Ala Glu Cys Arg Ala Ile 85 90 95 100	702
cgc tgc cca cga ccg cag gac ttt gaa aat ggg gaa ttc tgg ccc cgg Arg Cys Pro Arg Pro Gln Asp Phe Glu Asn Gly Glu Phe Trp Pro Arg 105 110 115	750
tcc ccc ttc tac aac ctg agt gac cag att tct ttt caa tgc tat gat Ser Pro Phe Tyr Asn Leu Ser Asp Gln Ile Ser Phe Gln Cys Tyr Asp 120 125 130	798
ggt tac gtt ctc cgg ggc tct gct aat cgc acc tgc caa gag aat ggc Gly Tyr Val Leu Arg Gly Ser Ala Asn Arg Thr Cys Gln Glu Asn Gly 135 140 145	846
cgg tgg gat ggg caa aca gca att tgt gat gat gga gct gga tac tgt Arg Trp Asp Gly Gln Thr Ala Ile Cys Asp Asp Gly Ala Gly Tyr Cys 150 155 160	894
ccc aat ccc ggt att cct att ggg aca agg aag gtg ggt agc caa tac Pro Asn Pro Gly Ile Pro Ile Gly Thr Arg Lys Val Gly Ser Gln Tyr 165 170 175 180	942
cgc ctt gaa gac att gtt act tac cac tgc agc cgg gga ctt gtc ctg Arg Leu Glu Asp Ile Val Thr Tyr His Cys Ser Arg Gly Leu Val Leu 185 190 195	990
cgt ggc tcc cag aag cga aag tgt caa gaa ggt ggc tca tgg agt ggg Arg Gly Ser Gln Lys Arg Lys Cys Gln Glu Gly Gly Ser Trp Ser Gly 200 205 210	1038
aca gag cct tcc tgc caa gat tcc ttc atg tat gac agc cct caa gaa Thr Glu Pro Ser Cys Gln Asp Ser Phe Met Tyr Asp Ser Pro Gln Glu 215 220 225	1086
gtg gcc gaa gca ttc cta tcc tcc ctg aca gag acc atc gaa gga gcc	1134

Val	Ala	Glu	Ala	Phe	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Thr	Ile	Glu	Gly	Ala		
230						235					240						
gat	gct	gag	gat	ggg	cac	agc	cca	gga	gaa	cag	cag	aag	agg	aag	att	1182	
Asp	Ala	Glu	Asp	Gly	His	Ser	Pro	Gly	Glu	Gln	Gln	Lys	Arg	Lys	Ile		
245					250					255					260		
gtc	cta	gac	ccc	tcg	ggc	tcc	atg	aat	atc	tac	ctg	gtg	cta	gat	gga	1230	
Val	Leu	Asp	Pro	Ser	Gly	Ser	Met	Asn	Ile	Tyr	Leu	Val	Leu	Asp	Gly		
				265					270						275		
tca	gac	agc	atc	gga	agc	agc	aac	ttc	aca	ggg	gct	aag	cgg	tgc	ctc	1278	
Ser	Asp	Ser	Ile	Gly	Ser	Ser	Asn	Phe	Thr	Gly	Ala	Lys	Arg	Cys	Leu		
			280					285					290				
acc	aac	ttg	att	gag	aag	gtg	gcg	agt	tac	ggg	gtg	agg	cca	cga	tat	1326	
Thr	Asn	Leu	Ile	Glu	Lys	Val	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Arg	Pro	Arg	Tyr		
		295					300					305					
ggc	ctc	ctg	aca	tat	gct	aca	gtc	ccc	aaa	gtg	ttg	gtc	aga	gtg	tct	1374	
Gly	Leu	Leu	Thr	Tyr	Ala	Thr	Val	Pro	Lys	Val	Leu	Val	Arg	Val	Ser		
	310					315					320						
gat	gag	agg	agt	agc	gat	gcc	gac	tgg	gtc	aca	gag	aag	ctc	aac	caa	1422	
Asp	Glu	Arg	Ser	Ser	Asp	Ala	Asp	Trp	Val	Thr	Glu	Lys	Leu	Asn	Gln		
325					330					335					340		
atc	agt	tat	gaa	gac	cac	aag	ctg	aag	tca	ggg	acc	aac	acc	aag	agg	1470	
Ile	Ser	Tyr	Glu	Asp	His	Lys	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Asn	Thr	Lys	Arg		
				345					350					355			
gct	ctc	cag	gct	gtg	tat	agc	atg	atg	agc	tgg	gca	ggg	gat	gcc	ccg	1518	
Ala	Leu	Gln	Ala	Val	Tyr	Ser	Met	Met	Ser	Trp	Ala	Gly	Asp	Ala	Pro		
			360					365					370				
cct	gaa	ggc	tgg	aat	aga	acc	cgc	cat	gtc	atc	atc	att	atg	act	gat	1566	
Pro	Glu	Gly	Trp	Asn	Arg	Thr	Arg	His	Val	Ile	Ile	Ile	Met	Thr	Asp		
		375					380					385					
ggc	ttg	cac	aac	atg	ggc	gga	aac	cct	gtc	act	gtc	att	cag	gac	atc	1614	
Gly	Leu	His	Asn	Met	Gly	Gly	Asn	Pro	Val	Thr	Val	Ile	Gln	Asp	Ile		
	390					395					400						
cga	gcc	ttg	ctg	gac	atc	ggc	agg	gat	ccc	aaa	aat	ccc	agg	gag	gat	1662	
Arg	Ala	Leu	Leu	Asp	Ile	Gly	Arg	Asp	Pro	Lys	Asn	Pro	Arg	Glu	Asp		
405					410					415					420		
tac	ctg	gat	gtg	tat	gtg	ttt	ggg	gtc	ggg	cct	ctg	gtg	gac	tcc	gtg	1710	
Tyr	Leu	Asp	Val	Tyr	Val	Phe	Gly	Val	Gly	Pro	Leu	Val	Asp	Ser	Val		
				425					430					435			
aac	atc	aat	gcc	tta	gct	tcc	aaa	aag	gac	aat	gag	cat	cat	gtg	ttt	1758	
Asn	Ile	Asn	Ala	Leu	Ala	Ser	Lys	Lys	Asp	Asn	Glu	His	His	Val	Phe		
			440					445					450				
aaa	gtc	aag	gat	atg	gaa	gac	ctg	gag	aat	gtt	ttc	tac	caa	atg	att	1806	
Lys	Val	Lys	Asp	Met	Glu	Asp	Leu	Glu	Asn	Val	Phe	Tyr	Gln	Met	Ile		
		455					460					465					
gat	gaa	acc	aaa	tct	ctg	agt	ctc	tgt	ggc	atg	gtg	tgg	gag	cat	aaa	1854	
Asp	Glu	Thr	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Cys	Gly	Met	Val	Trp	Glu	His	Lys		
	470					475					480						
aaa	ggc	aac	gat	tat	cat	aag	caa	cca	tgg	caa	gcc	aag	atc	tca	gtc	1902	

Lys 485	Gly	Asn	Asp	Tyr	His 490	Lys	Gln	Pro	Trp	Gln 495	Ala	Lys	Ile	Ser	Val 500	
act	cgc	cct	ctg	aaa	gga	cat	gag	acc	tgt	atg	ggg	gcc	gtg	gtg	tct	1950
Thr	Arg	Pro	Leu	Lys 505	Gly	His	Glu	Thr	Cys 510	Met	Gly	Ala	Val	Val	Ser 515	
gag	tac	ttc	gtg	ctg	aca	gca	gcg	cac	tgc	ttc	atg	gtg	gat	gat	cag	1998
Glu	Tyr	Phe	Val 520	Leu	Thr	Ala	Ala	His 525	Cys	Phe	Met	Val	Asp 530	Asp	Gln	
aaa	cat	tcc	atc	aag	gtc	agc	gtg	ggg	ggg	cag	agg	cgg	gac	ctg	gag	2046
Lys	His	Ser 535	Ile	Lys	Val	Ser	Val 540	Gly	Gly	Gln	Arg	Arg	Asp 545	Leu	Glu	
att	gaa	gag	gtc	ctg	ttc	cac	ccc	aaa	tac	aat	att	aat	ggg	aaa	aag	2094
Ile	Glu	Glu	Val	Leu	Phe	His 555	Pro	Lys	Tyr	Asn	Ile 560	Asn	Gly	Lys	Lys	
gca	gaa	ggg	atc	cct	gag	ttc	tat	gat	tat	gat	gtg	gcc	cta	gtc	aag	2142
Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Glu 565	Phe	Tyr	Asp	Tyr	Asp 575	Val	Ala	Leu	Val	Lys 580	
ctc	aag	aac	aag	ctc	aag	tat	ggc	cag	act	ctc	agg	ccc	atc	tgt	ctc	2190
Leu	Lys	Asn	Lys	Leu 585	Lys	Tyr	Gly	Gln	Thr 590	Leu	Arg	Pro	Ile	Cys 595	Leu	
ccc	tgc	acg	gag	gga	acc	aca	cga	gcc	ttg	agg	ctt	cct	cag	aca	gcc	2238
Pro	Cys	Thr	Glu 600	Gly	Thr	Thr	Arg	Ala 605	Leu	Arg	Leu	Pro	Gln 610	Thr	Ala	
acc	tgc	aag	cag	cac	aag	gaa	cag	ttg	ctc	cct	gtg	aag	gat	gtc	aaa	2286
Thr	Cys	Lys 615	Gln	His	Lys	Glu	Gln 620	Leu	Leu	Pro	Val	Lys 625	Asp	Val	Lys	
gct	ctg	ttt	gta	tct	gag	caa	ggg	aag	agc	ctg	act	cgg	aag	gag	gtg	2334
Ala	Leu	Phe	Val	Ser	Glu	Gln 635	Gly	Lys	Ser	Leu 640	Thr	Arg	Lys	Glu	Val	
tac	atc	aag	aat	ggg	gac	aag	aaa	gcc	agt	tgt	gag	aga	gat	gct	aca	2382
Tyr	Ile	Lys	Asn	Gly	Asp 645	Lys	Lys	Ala 650	Ser	Cys 655	Glu	Arg	Asp	Ala	Thr 660	
aag	gcc	caa	ggc	tat	gag	aag	gtc	aaa	gat	gcc	tct	gag	gtg	gtc	act	2430
Lys	Ala	Gln	Gly	Tyr 665	Glu	Lys	Val	Lys 670	Asp	Ala	Ser	Glu	Val	Val	Thr 675	
cca	cgg	ttc	ctc	tgc	aca	gga	ggg	gtg	gat	ccc	tat	gct	gac	ccc	aac	2478
Pro	Arg	Phe	Leu 680	Cys	Thr	Gly	Gly	Val 685	Asp	Pro	Tyr	Ala	Asp 690	Pro	Asn	
aca	tgc	aaa	gga	gat	tcc	ggg	ggc	cct	ctc	att	gtt	cac	aag	aga	agc	2526
Thr	Cys	Lys 695	Gly	Asp	Ser	Gly	Gly 700	Pro	Leu	Ile	Val	His 705	Lys	Arg	Ser	
cgc	ttc	att	caa	gtt	ggg	gtg	att	agc	tgg	gga	gta	gta	gat	gtc	tgc	2574
Arg	Phe	Ile	Gln	Val	Gly	Val 715	Ile	Ser	Trp	Gly	Val 720	Val	Asp	Val	Cys	
aga	gac	cag	agg	cgg	caa	cag	ctg	gta	ccc	tct	tat	gcc	cgg	gac	ttc	2622
Arg	Asp	Gln	Arg	Arg	Gln 725	Gln 730	Leu	Val	Pro	Ser 735	Tyr	Ala	Arg	Asp	Phe 740	
cac	atc	aac	ctc	ttc	cag	gtg	ctg	ccc	tgg	cta	aag	gac	aag	ctc	aaa	2670

His Ile Asn Leu Phe Gln Val Leu Pro Trp Leu Lys Asp Lys Leu Lys	
745 750 755	
gat gag gat ttg ggt ttt cta taa agagcttcct gcagggagag tgtgaggaca	2724
Asp Glu Asp Leu Gly Phe Leu	
760	
gattaaagca gttacaataa caaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa	2767
<210> 6	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 6	
gctgagctgc cagtcaagga	20
<210> 7	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 7	
ggccccgctg agctgccagt	20
<210> 8	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 8	
cggaacatcc aagcgggagg	20
<210> 9	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 9	
ctttcccgga acatccaagc	20
<210> 10	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 10 atctgtgttc tggcacctgc	20
<210> 11 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 11 gtcacattcc cttccsctgc	20
<210> 12 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 12 gacctggtca cattcccttc	20
<210> 13 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 13 gacctagacc tggtcacatt	20
<210> 14 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 14 actccagacc tagacctggt	20
<210> 15 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 15 gctgaaactc cagacstaga	20

<210>	16	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	16	
	gtccaagctg aaactccaga	20
<210>	17	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	17	
	ctcagtggtcc aagctgaaac	20
<210>	18	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	18	
	aggagagaag ctgggcctgg	20
<210>	19	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	19	
	gaaggcagga gagaagctgg	20
<210>	20	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	20	
	gtggtggtca cacctccaga	20
<210>	21	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	21	
	ccctccaag agcaggatcc	20
<210>	22	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	22	
	tctacccsst ccaagagca	20
<210>	23	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	23	
	ttgatctcta cccsstccag	20
<210>	24	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	24	
	tggagaagtc ggaaggagcc	20
<210>	25	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	25	
	ccctcttgga gaagtcgga	20
<210>	26	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	26	
	gcctggccct cttggagaag	20
<210>	27	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	27	
	tccagtgcct ggccctcttg	20
<210>	28	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	28	
	agaagccaga aggcacacg	20
<210>	29	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	29	
	acgggtagaa gccagaagga	20
<210>	30	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	30	
	cgtgtctgca cagggtacgg	20
<210>	31	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	31	
	agggtgctcc aggaccccgt	20

<210>	32	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	32	
	ttgctctgca ctctgccttc	20
<210>	33	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	33	
	tattccscgt tctcgaagtc	20
<210>	34	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	34	
	cattgtagta gggagaccgg	20
<210>	35	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	35	
	cactcacatt gtagtaggga	20
<210>	36	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	36	
	tctcatcact cacattgtag	20
<210>	37	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	37	
	aagagatctc atcactcaca	20
<210>	38	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	38	
	agtggaaaga gatctcatca	20
<210>	39	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	39	
	catagcagtg gaaagagatc	20
<210>	40	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	40	
	aaccgtcata gcagtggaaa	20
<210>	41	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	41	
	gagtgtaacc gtcatagcag	20
<210>	42	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	42	
	cccggagagt gtaaccgtca	20
<210>	43	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	43	
	caagacccccg gagagtgtaa	20
<210>	44	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	44	
	gattggcaga gccccggaga	20
<210>	45	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	45	
	aggtgcgatt ggcagagccc	20
<210>	46	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	46	
	cttggcaggt gcgattggca	20
<210>	47	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	47	
	cattcacttg gcaggtgcga	20

<210>	48	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	48	
	atcgctgtct gccactcca	20
<210>	49	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	49	
	tcacagatcg ctgtctgccc	20
<210>	50	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	50	
	ccggtgtcac agatcgctgt	20
<210>	51	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	51	
	cccgtccgt tgtcacagat	20
<210>	52	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	52	
	cagtaccccg ctccgttgtc	20
<210>	53	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	53	
	ttggagcagt accccgctcc	20
<210>	54	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	54	
	accttccttg tgccaatggg	20
<210>	55	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	55	
	ctgcccacst tccttgtagcc	20
<210>	56	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	56	
	cgctgtcttc aaggcggtag	20
<210>	57	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	57	
	gctgcagtgg taggtgacgc	20
<210>	58	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	58	
	cccccggtg cagtggtagg	20
<210>	59	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	59	
	ggtaagcccc cggctgcagt	20
<210>	60	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	60	
	acgcagggta agccccggc	20
<210>	61	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	61	
	ggagccacgc agggtaagcc	20
<210>	62	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	62	
	gccgctggga gccacgcagg	20
<210>	63	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	63	
	caagagccac cttcctgaca	20

<210>	64	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	64	
	ccgctccaag agccaccttc	20
<210>	65	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	65	
	tccgtcccgс tссааgаcc	20
<210>	66	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	66	
	gaaggctccg tcccgtcca	20
<210>	67	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	67	
	tggcaggaag gtcсgtccc	20
<210>	68	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	68	
	gagtcttggc aggaaggctc	20
<210>	69	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	69	
	atgaaggagt cttggcagga	20
<210>	70	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	70	
	cttcggccac ctcttgaggg	20
<210>	71	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	71	
	ggaaagcttc ggccacstct	20
<210>	72	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	72	
	aagacaggaag agcttcggcc	20
<210>	73	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	73	
	tcagggaaga caggaaagct	20
<210>	74	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	74	
	tcgactcctt ctatggtctc	20
<210>	75	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	75	
	cttctgttgt tcccctgggc	20
<210>	76	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	76	
	ttcattggagc ctgaagggtc	20
<210>	77	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	77	
	tagatgttca tggagcctga	20
<210>	78	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	78	
	accaggtaga tgttcatgga	20
<210>	79	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	79	
	tctagcacca ggtagatgtt	20

<210>	80	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	80	
	gatccatcta gcaccaggta	20
<210>	81	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	81	
	ctgtctgatc catctagcac	20
<210>	82	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	82	
	ccaatgctgt ctgatccatc	20
<210>	83	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	83	
	tttggctcct gtgaagttgc	20
<210>	84	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	84	
	acacttttttg gtcctgtga	20
<210>	85	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	85	
	gactagacac tttttggctc	20
<210>	86	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	86	
	taagttgact agacactttt	20
<210>	87	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	87	
	ctcaattaag ttgactagac	20
<210>	88	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	88	
	caccttctca attaagttga	20
<210>	89	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	89	
	acttgccacc ttctcaatta	20
<210>	90	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	90	
	accataactt gccaccttct	20
<210>	91	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	91	
	cttcacacca taacttgcca	20
<210>	92	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	92	
	tcttggcttc acaccataac	20
<210>	93	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	93	
	atgtggcata tgtcactaga	20
<210>	94	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	94	
	cagacacttt gaccsaaatt	20
<210>	95	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	95	
	ggtcttcata attgatttca	20

<210>	96	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	96	
	acttgtggtc ttcataattg	20
<210>	97	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	97	
	acttcaactt gtggtcttca	20
<210>	98	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	98	
	tccctgactt caacttgtgg	20
<210>	99	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	99	
	tgtagtccc tgacttcaac	20
<210>	100	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	100	
	tcttggtgtt agtccctgac	20
<210>	101	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	101	
	tgtacactgc ctggagggcc	20
<210>	102	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	102	
	tcatgctgta cactgcctgg	20
<210>	103	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	103	
	gttccagcct tcaggaggga	20
<210>	104	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	104	
	ggtgcggttc cagccttcag	20
<210>	105	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	105	
	atggcggtg cggttcagc	20
<210>	106	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 106 gatgacatgg cgggtgcggt	20
<210> 107 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 107 gaggatgatg acatggcggg	20
<210> 108 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 108 cccatgttgt gcaatccatc	20
<210> 109 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 109 tccccgssca tggtgtgcaa	20
<210> 110 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 110 attgggtccc cgcccatgtt	20
<210> 111 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 111 acagtaattg ggtccccgcc	20

<210>	112	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	112	
	tcaatgacag taattgggtc	20
<210>	113	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	113	
	atctcatcaa tgacagtaat	20
<210>	114	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	114	
	tcccggatct catcaatgac	20
<210>	115	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	115	
	acatccagat aatcctcsct	20
<210>	116	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	116	
	acatagacat ccagataatc	20
<210>	117	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	117	
	ссааасасат агасатссаг	20
<210>	118	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	118	
	агсаттгатг ттсакттггт	20
<210>	119	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	119	
	агссaaгса ттгатгттса	20
<210>	120	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	120	
	сттггаагсс aaагсаттга	20
<210>	121	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	121	
	гтсттсттг гаагссaaаг	20
<210>	122	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 122 ctcattgtct ttcttggaag	20
<210> 123 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 123 atgttgctca ttgtctttct	20
<210> 124 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 124 gaacacatgt tgctcattgt	20
<210> 125 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 125 gactttgaac acatgttgct	20
<210> 126 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 126 atccttgact ttgaacacat	20
<210> 127 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 127 ttccatatcc ttgactttga	20

<210>	128	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	128	
	caggttttcc atatccttga	20
<210>	129	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	129	
	ctcagagact ggctttcatc	20
<210>	130	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	130	
	cagagactca gactgggt	20
<210>	131	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	131	
	atgssacaga gactcagaga	20
<210>	132	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	132	
	caaaccatgc cacagagact	20
<210>	133	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	133	
	tggtccsaаа ссатгссаса	20
<210>	134	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	134	
	ttgtggtaat cggtaccctt	20
<210>	135	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	135	
	ggttgcttgt ggtaatcggt	20
<210>	136	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	136	
	tgccatgggtt gcttgtggta	20
<210>	137	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	137	
	ttggcctgcc atggttgctt	20
<210>	138	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 138 gagatcttgg cctgccatgg	20
<210> 139 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 139 acagssccsa tacagctctc	20
<210> 140 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 140 gacassacag cccscatasa	20
<210> 141 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 141 tactcagasa ccacagsscc	20
<210> 142 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 142 acaaagtact cagacassac	20
<210> 143 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 143 gtcagcaca agtactcaga	20

<210>	144	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	144	
	ttgattgagt gttccttgtc	20
<210>	145	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	145	
	ctgaccttga ttgagtgttc	20
<210>	146	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	146	
	tatctccagg tcccgtttct	20
<210>	147	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	147	
	gaattcctgc ttcttttttc	20
<210>	148	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	148	
	attcaggaat tcctgcttct	20
<210>	149	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	149	
	cataaaattc aggaattcct	20
<210>	150	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	150	
	catagtcata aaattcagga	20
<210>	151	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	151	
	tgagcttgat cagggcaacg	20
<210>	152	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	152	
	tattcttgag cttgatcagg	20
<210>	153	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	153	
	gacaaatggg cctgatagtc	20
<210>	154	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 154	
gttgttccct cggcgcaggg	20
<210> 155	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 155	
gctcgagttg ttccctcggg	20
<210> 156	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 156	
ctcaaagctc gagttgttcc	20
<210> 157	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 157	
ggaagcctca aagctcgagt	20
<210> 158	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 158	
gttgaggaa gcctcaaagc	20
<210> 159	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 159	
gtggtagttg gaggaagcct	20

<210>	160	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	160	
	tggcaagtgg tagttggagg	20
<210>	161	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	161	
	tggtgctggc aagtggtagt	20
<210>	162	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	162	
	tccagctcac tcccctgttg	20
<210>	163	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	163	
	taaggatcca gtcactccc	20
<210>	164	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	164	
	cagaaataag gatccagctc	20
<210>	165	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	165	
	agggaccaga aataaggatc	20
<210>	166	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	166	
	ccacttaggg accagaaata	20
<210>	167	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	167	
	tccaggactc tccccttcag	20
<210>	168	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	168	
	aagtcccacc ctttgctgcc	20
<210>	169	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	169	
	ctgcagaagt cccacccttt	20
<210>	170	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 170 cagaaactgc agaagtccsa	20
<210> 171 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 171 aacstctgca ctctgcsttc	20
<210> 172 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 172 ccstcaaacc tctgcaactct	20
<210> 173 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 173 tcattgccst caaacstctg	20
<210> 174 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 174 ccacactcat tgccstcaaa	20
<210> 175 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 175 cactgcccac actcattgcc	20

<210>	176	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	176	
	ttaggcact gccacactc	20
<210>	177	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	177	
	ctagtcctga ccttgctgcc	20
<210>	178	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	178	
	ctcatcctag tcctgacctt	20
<210>	179	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	179	
	cctagtctca tcctagtcct	20
<210>	180	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	180	
	accctgccta gtctcatcct	20
<210>	181	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	181	
	cttgtcaccc tgcctagtct	20
<210>	182	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	182	
	gcccaccttg tcaccctgcc	20
<210>	183	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	183	
	сстаааастг стсстactcc	20
<210>	184	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	184	
	gagtcagaaa tgaggtcaaa	20
<210>	185	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	185	
	сстactccc atttcacctt	20
<210>	186	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 186	
tgttgtgcaa tcctgcagaa	20
<210> 187	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 187	
aaaggctgat gaagcctggc	20
<210> 188	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 188	
cctttgacca saaagtggcc	20
<210> 189	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 189	
aggtaccacc tctttgtggg	20
<210> 190	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 190	
tggtgggtcac acstgaagag	20
<210> 191	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 191	
gcagggagca gctcttcctt	20

<210>	192	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	192	
	tcctgtgcag ggagcagctc	20
<210>	193	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	193	
	ttgatatsct gtgcaggag	20
<210>	194	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	194	
	agagctttga tatsctgtgc	20
<210>	195	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	195	
	асааасагаг ctttgatats	20
<210>	196	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	196	
	tsagacasa асагагсттт	20
<210>	197	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	197	
	tcctcctcag acasaacag	20
<210>	198	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	198	
	acctccttcc gagtcagctt	20
<210>	199	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	199	
	atgtagacst ccttccgagt	20
<210>	200	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	200	
	ttcttgatgt agacctcctt	20
<210>	201	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	201	
	tccccattct tgatgtagac	20
<210>	202	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 202	
ttcttatccc cattcttgat	20
<210> 203	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 203	
ctgcctttct tatccscatt	20
<210> 204	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 204	
tcacagctgc ctttcttatc	20
<210> 205	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 205	
tctctctcac agctgccttt	20
<210> 206	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 206	
tgagcatctc tctcacagct	20
<210> 207	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 207	
gcatattgag catctctctc	20

<210>	208	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	208	
	tgactttgtc atagcctggg	20
<210>	209	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	209	
	tgtccttgac tttgtcatag	20
<210>	210	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	210	
	cagtacaaaag gaaccgaggg	20
<210>	211	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	211	
	ctcctccagt acaaaggaac	20
<210>	212	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	212	
	gactcactcc tccagtacaa	20
<210>	213	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	213	
	catagggact cactcctcca	20
<210>	214	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	214	
	ggtcagcata gggactcact	20
<210>	215	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	215	
	tcacctctgc aagtattggg	20
<210>	216	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	216	
	ccagaatcac ctctgcaagt	20
<210>	217	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	217	
	gggccgccaag aatcacctct	20
<210>	218	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 218 ctcttgtgaa statcaaggg	20
<210> 219 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 219 cgacttctct tgtgaactat	20
<210> 220 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 220 atgaaacgac ttctcttgtg	20
<210> 221 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 221 acttgaatga aacgacttct	20
<210> 222 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 222 acassaactt gaatgaaacg	20
<210> 223 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 223 tccactactc cccagctgat	20

<210>	224	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	224	
	cagacatcca ctactcccca	20
<210>	225	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	225	
	tttttgcsaga catccastac	20
<210>	226	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	226	
	ttctggtttt tgcsagacatc	20
<210>	227	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	227	
	tgccgcttct ggtttttgca	20
<210>	228	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	228	
	tgcttttgcc gcttctggtt	20
<210>	229	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	229	
	ggtacctgct tttgccgctt	20
<210>	230	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	230	
	tgagcaggta cctgcttttg	20
<210>	231	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	231	
	ttcagccagg gcagcacttg	20
<210>	232	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	232	
	ttctccttca gccagggcag	20
<210>	233	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	233	
	tggagtttct ccttcagcca	20
<210>	234	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 234	
tcatccttgga gtttctcctt	20
<210> 235	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 235	
aaatcctcat cttggagttt	20
<210> 236	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 236	
aaaccsaaat cctcatccttg	20
<210> 237	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 237	
gtccagcagg aaaccsctta	20
<210> 238	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 238	
gcccctgtcc agcaggaaac	20
<210> 239	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 239	
agctgtttta attcaatccc	20

<210>	240	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	240	
	aacttgccac ctgtgggtga	20
<210>	241	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	241	
	tcaccttatc cscattcttg	20
<210>	242	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	242	
	tcaactttca saaacccassa	20
<210>	243	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	243	
	ccgscagaat cacstgcaag	20
<210>	244	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	244	
	aggaggaatg aagaaggctt	20
<210>	245	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	245	
	gccttttcctc agggatctgg	20
<210>	246	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	246	
	aaatgtctgg gagtgtcagg	20
<210>	247	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	247	
	gcctagagtg cctccttagg	20
<210>	248	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	248	
	ggcatctccc sagataggaa	20
<210>	249	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	249	
	agggagctag tcctggaaga	20
<210>	250	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	250	
	acacctgaag agaaaggctg	20
<210>	251	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	251	
	ccctttgacc acaaagtggc	20
<210>	252	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	252	
	gccctcaagg tagtctcatg	20
<210>	253	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	253	
	aagggaagga ggacagaata	20
<210>	254	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	254	
	aaaggccaag gagggatgct	20
<210>	255	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	255	
	agaggtccct tctgaccatc	20

<210>	256	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	256	
	gctgggacag gagagaggtc	20
<210>	257	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	257	
	tcaaattgtct gggagtgtca	20
<210>	258	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	258	
	agaaggagaa tgtgctgaaa	20
<210>	259	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	259	
	tgctgaccac ttggcatctc	20
<210>	260	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	260	
	caactttcac aaaccaccat	20
<210>	261	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	261	
	agctctgtga ttctaagggtt	20
<210>	262	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	262	
	ccacctgtgg gtgaggagaa	20
<210>	263	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	263	
	gaggactcac ttgaatgaaa	20
<210>	264	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	264	
	tggaatgatc agggagctag	20
<210>	265	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	265	
	gtcccttctc cattttcccc	20
<210>	266	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 266	
tcaactttttt aagttaatca	20
<210> 267	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 267	
gggtgaggag aasaaggscgc	20
<210> 268	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 268	
cttccaagcc atctttttaac	20
<210> 269	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 269	
aggactcact tgaatgaaac	20
<210> 270	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 270	
ttccaggcaa ctagagcttc	20
<210> 271	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 271	
cagagtccag ccactgttttg	20

<210>	272	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	272	
	ссаасctgca gaggcagtgg	20
<210>	273	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	273	
	tgсаaggаgа ggаgаagctg	20
<210>	274	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	274	
	сtaggcaggт tactсacсса	20
<210>	275	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	275	
	сaccataact tgccacstgt	20
<210>	276	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	276	
	taggtaccac ctctttgtgg	20
<210>	277	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	277	
	cttgacstca cctccsscaa	20
<210>	278	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	278	
	ccacctcttt gtgggcagct	20
<210>	279	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	279	
	ttcacaaacc accatctctt	20
<210>	280	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	280	
	ttctcacstc cgttgtcaca	20
<210>	281	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	281	
	gaaagtggga ggtgttcct	20
<210>	282	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	282	
	acagcaggaa gggaaggtta	20
<210>	283	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	283	
	catgctgacc acttggtatc	20
<210>	284	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	284	
	ggtcaccttg gcaggaaggc	20
<210>	285	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	285	
	gtatagtgtt acaagtggac	20
<210>	286	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	286	
	ggacttcctt ttgaccasaa	20
<210>	287	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	287	
	tcaccttgac ctcacctccc	20

<210>	288	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	288	
	tagagtgcct ccttaggatg	20
<210>	289	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	289	
	tgacttcaac ttgtggtctg	20
<210>	290	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	290	
	cagagaagga gaatgtgctg	20
<210>	291	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	291	
	agggagcagc tcttcctctg	20
<210>	292	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	292	
	tgttccsctg ggtgccagga	20
<210>	293	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	293	
	ggcctggctg ttttcaagcc	20
<210>	294	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	294	
	gactggcttt catctggcag	20
<210>	295	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	295	
	gaaggctttc caggcaacta	20
<210>	296	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	296	
	tcacttgaat gaaacgactt	20
<210>	297	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	297	
	ggssssaaaa ggssaagga	20
<210>	298	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 298	
aatcacctgc aaggagagga	20
<210> 299	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 299	
gaccttcagt tgcatsctta	20
<210> 300	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 300	
tgatgaagcc tggccssaaa	20
<210> 301	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 301	
tagaaagtgg gaggtgttgc	20
<210> 302	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 302	
cccatccctg actggtctgg	20
<210> 303	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 303	
ccatgggtat agtggttaca	20

<210>	304	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	304	
	gtgtttctctt gacttccagg	20
<210>	305	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	305	
	ggcctgctcc tcacccsagt	20
<210>	306	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	306	
	gaggcctggc tgttttcaag	20
<210>	307	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	307	
	gactctcccc ttcagtacct	20
<210>	308	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	308	
	catgggtata gtgttacaag	20
<210>	309	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	309	
	gaaggagaat gtgctgaaaa	20
<210>	310	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	310	
	tcacctgggtc ttccaagcca	20
<210>	311	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	311	
	ctccssagat aggaaggga	20
<210>	312	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	312	
	ggactcactt gaatgaaacg	20
<210>	313	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	313	
	ggccgssaga atcacctgca	20
<210>	314	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 314	
ctcacttgaa tgaacgact	20
<210> 315	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 315	
ctttccsagc ctttcctcag	20
<210> 316	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 316	
agaaagtggg aggtgttgcc	20
<210> 317	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 317	
gtcgagctg ttttaattca	20
<210> 318	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 318	
ccaggactct csccttcagt	20
<210> 319	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 319	
agggaaggag gacagaatag	20

<210>	320	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	320	
	gaaatgaggt caaatgtctg	20
<210>	321	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	321	
	ggagagtcag aaatgaggtc	20
<210>	322	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	322	
	gtagaaagtg ggaggtgttg	20
<210>	323	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	323	
	tagaaagatc tctgaagtgc	20
<210>	324	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	324	
	ctgctcctca cccagtcct	20
<210>	325	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	325	
	ctactgggat tctgtgctta	20
<210>	326	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	326	
	сссаааaggс саaggaggga	20
<210>	327	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	327	
	tgaccacttg gcatctcccc	20
<210>	328	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	328	
	cctgсаaggа gaggаgааgс	20
<210>	329	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	329	
	ctctcacctc tgcaagtatt	20
<210>	330	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 330	
ссссaaaagg ссаaggaggg	20
<210> 331	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 331	
gtcttссаag ссатctttta	20
<210> 332	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 332	
gttасаagtg гасгтаaggg	20
<210> 333	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 333	
сссатgttgt гсаатсctgc	20
<210> 334	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 334	
gaggтgggaa гсатggagaa	20
<210> 335	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 335	
tgctcccacc actgtcatct	20

<210>	336	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	336	
	aggcagggtta ctcacccaga	20
<210>	337	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	337	
	tactgggatt ctgtgcttac	20
<210>	338	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	338	
	gcctttccca gcctttcctc	20
<210>	339	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	339	
	gtgcaatcct gcagaagaga	20
<210>	340	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	340	
	acaggagaga ggtcccttct	20
<210>	341	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	341	
	сссаааагга гааагггааа	20
<210>	342	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	342	
	ааgcccaggg тааатgctta	20
<210>	343	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	343	
	gatgaagsct ggssssaaaa	20
<210>	344	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	344	
	tggcagagaa ggagaatgtg	20
<210>	345	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	345	
	ttcccagcct ttcctcaggg	20
<210>	346	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	346	
	ggcagagaag gagaatgtgc	20
<210>	347	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	347	
	acagtgcag gaaasaaga	20
<210>	348	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	348	
	taggcagggtt actcacccag	20
<210>	349	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	349	
	ttctcttgac ttccagggt	20
<210>	350	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	350	
	cctgctcctc accccagtcc	20
<210>	351	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	351	
	tcccactaac ctccattgcc	20

<210>	352	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	352	
	ttccctttga ccacaaagtg	20
<210>	353	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	353	
	ctgggtccta ggcaggttac	20
<210>	354	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	354	
	tccaggcaac tagagcttca	20
<210>	355	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	355	
	gcccattgtg tgcaatcctg	20
<210>	356	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	356	
	ggttcccaac aacctccatt	20
<210>	357	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	357	
	aggtagagag caagagttac	20
<210>	358	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	358	
	ccactaacct ccattgccca	20
<210>	359	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	359	
	tcacaaaacca ccatctctta	20
<210>	360	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	360	
	tactcaccca gataatcctc	20
<210>	361	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	361	
	tgctcctcac cccagtcctc	20
<210>	362	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	362	
	tctcacagct gcctttctgt	20
<210>	363	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	363	
	gaaagggagg actcacttga	20
<210>	364	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	364	
	ccatcttttta accccagaga	20
<210>	365	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	365	
	tcctcacccc agtcctccag	20
<210>	366	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	366	
	ctggcagaga aggagaatgt	20
<210>	367	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	367	
	tctccccaga taggaaaggg	20

<210>	368	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	368	
	acttcagctg ctccsaccac	20
<210>	369	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	369	
	gacagcagga agggaaggtt	20
<210>	370	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	370	
	ggagacaaat ggcctataa	20
<210>	371	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	371	
	ctgctccac cactgtcatc	20
<210>	372	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	372	
	aggaatgaag aaggctttcc	20
<210>	373	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	373	
	gggatctcat ccttatsctc	20
<210>	374	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	374	
	gtgctgggtc ctaggcaggt	20
<210>	375	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	375	
	caaaaaggcca aggagggatg	20
<210>	376	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	376	
	ccatgctgac cacttgcat	20
<210>	377	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	377	
	ggaggctggg acaggagaga	20
<210>	378	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	378	
	ggagcagctc ttcctctgga	20
<210>	379	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	379	
	tctcacstcc gttgtcacag	20
<210>	380	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	380	
	cagtcctcca gcctttccsa	20
<210>	381	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	381	
	agtcctccag cctttccsa	20
<210>	382	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	382	
	tgaaggagtc tgggagagtc	20
<210>	383	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	383	
	cagaatcacc tgcaaggaga	20

<210>	384	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	384	
	taggaaaggg aggactcact	20
<210>	385	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	385	
	accttggsag gaaggctccg	20
<210>	386	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	386	
	gagacaaatg ggcctataaa	20
<210>	387	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	387	
	ctgaagagaa aggctgatga	20
<210>	388	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	388	
	aatgatcagg gagctagtcc	20
<210>	389	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	389	
	cttagctgac ctaaaggaat	20
<210>	390	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	390	
	tgggtatagt gttacaagtg	20
<210>	391	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	391	
	tgaagagaaa ggctgatgaa	20
<210>	392	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	392	
	gtgttacaag tggacttaag	20
<210>	393	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	393	
	acctgtgggt gaggagaaca	20
<210>	394	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	394	
	tcacccagat aatcctccct	20
<210>	395	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	395	
	tggtgtcgca gctgttttaa	20
<210>	396	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	396	
	tggtcacatt cccttccsct	20
<210>	397	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	397	
	cctggtcaca ttcccttccc	20
<210>	398	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	398	
	tagacctggt cacattccct	20
<210>	399	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	399	
	cctagacctg gtcacattcc	20

<210>	400	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	400	
	ccttccgagt cagcttttttc	20
<210>	401	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	401	
	ctccttccga gtcagctttt	20
<210>	402	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	402	
	agacctcctt ccgagtcagc	20
<210>	403	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	403	
	gtagacstcc ttccgagtca	20
<210>	404	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	404	
	tttgccgctt ctggtttttg	20
<210>	405	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	405	
	cttttgccgc ttctggtttt	20
<210>	406	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	406	
	cctgcttttg ccgcttctgg	20
<210>	407	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	407	
	tacctgcttt tgccgcttct	20
<210>	408	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	408	
	agaaaaccca aatcctcatc	20
<210>	409	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	409	
	tagaaaacc aaatcctcat	20
<210>	410	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 410 atagaaaacc caaatcctca	20
<210> 411 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 411 tatagaaaac csaatcctc	20
<210> 412 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 412 ttatagaaaa cccaatcct	20
<210> 413 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 413 cttatagaaa aaccaatcc	20
<210> 414 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 414 ccttatagaa aaccsaatc	20
<210> 415 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 415 cccttataga aaaccsaat	20

<210>	416	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	416	
	ccccttatag aaaacссааа	20
<210>	417	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	417	
	acccttata gaaaacссаа	20
<210>	418	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	418	
	aacccttat agaaaacсса	20
<210>	419	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	419	
	aaaccctta tagaaaaccс	20
<210>	420	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	420	
	gaaccctt atagaaaaccс	20
<210>	421	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	421	
	ggaaccsst tatagaaac	20
<210>	422	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	422	
	aggaaacccc ttatagaaaa	20
<210>	423	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	423	
	caggaaacccc cttatagaaa	20
<210>	424	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	424	
	gcaggaaacc cttatagaa	20
<210>	425	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	425	
	agcaggaaac cccttataga	20
<210>	426	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	426	
	cagcaggaaa csccttatag	20
<210>	427	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	427	
	ccagcagga aacccttata	20
<210>	428	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	428	
	tccagcagga aacccttat	20
<210>	429	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	429	
	tgtccagcag gaaaccctt	20
<210>	430	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	430	
	ctgtccagca ggaaccsst	20
<210>	431	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	431	
	cctgtccagc aggaaccccc	20

<210>	432	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	432	
	ccctgtccag caggaaccc	20
<210>	433	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	433	
	cccctgtcca gcaggaacc	20
<210>	434	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	434	
	cgcccctgtc cagcagaaa	20
<210>	435	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	435	
	acgcccctgt ccagcagga	20
<210>	436	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	436	
	cacgcccctg tccagcagga	20
<210>	437	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	437	
	ссасгсссст gtссасгсagg	20
<210>	438	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	438	
	сссасгсссс tgtссасгсag	20
<210>	439	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	439	
	tсссасгссс ctgtссасгсa	20
<210>	440	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	440	
	atсссасгсс сctgtссасгс	20
<210>	441	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	441	
	aatсссасгс ссctgtссасг	20
<210>	442	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 442	
caatccsacg cscctgtcca	20
<210> 443	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 443	
tcaatccsac gscsctgtcc	20
<210> 444	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 444	
ttcaatccsa cgsccctgtc	20
<210> 445	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 445	
attcaatccc acgscsctgt	20
<210> 446	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 446	
aattcaatcc sacgscsctg	20
<210> 447	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 447	
taattcaatc ccacgscsct	20

<210>	448	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	448	
	ttaattcaat cccacgcccc	20
<210>	449	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	449	
	tttaattcaa tccacgcccc	20
<210>	450	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	450	
	ttttaattca atccacgccc	20
<210>	451	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	451	
	gttttaattc aatccacgccc	20
<210>	452	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	452	
	tgttttaatt caatccacgccc	20
<210>	453	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	453	
	ctgtttttaat tcaatccsac	20
<210>	454	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	454	
	gctgtttttaa ttcaatccsa	20
<210>	455	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	455	
	cagctgtttt aattcaatcc	20
<210>	456	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	456	
	gcagctgttt taattcaatc	20
<210>	457	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	457	
	cgcagctggt ttaattcaat	20
<210>	458	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 458	
tcgcagctgt ttttaattcaa	20
<210> 459	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 459	
tgctgcagct gttttaattc	20
<210> 460	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 460	
ttgtgcgagc tgttttaatt	20
<210> 461	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 461	
gttgtgcgag ctgttttaatt	20
<210> 462	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 462	
ttgttgtcgc agctgtttta	20
<210> 463	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 463	
tttggtgtcg cagctgtttt	20

<210>	464	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	464	
	ttttgttgtc gcagctgttt	20
<210>	465	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	465	
	ttttgttgt cgcagctgtt	20
<210>	466	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	466	
	ggatccagct cactccsctg	20
<210>	467	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	467	
	aaataaggat ccagctcact	20
<210>	468	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	468	
	gaccagaaat aaggatccag	20
<210>	469	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	469	
	cttagggacc agaaataagg	20
<210>	470	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	470	
	caccsactta gggaccagaa	20
<210>	471	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	471	
	accasssact tagggaccag	20
<210>	472	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	472	
	aggtccagga ctctcccctt	20
<210>	473	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	473	
	aaggtccagg actctcccct	20
<210>	474	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	474	
	aaactgcaga agtcccaccc	20
<210>	475	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	475	
	ggagggccccc gctgagctgc	20
<210>	476	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	476	
	tcccgggaaca tccaagcggg	20
<210>	477	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	477	
	catcactttc ccggaacatc	20
<210>	478	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	478	
	ctggtcacat tcccttcccc	20
<210>	479	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	479	
	ctagacctgg tcacattccc	20

<210>	480	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	480	
	ggagtgggtgg tcacacstcc	20
<210>	481	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	481	
	acccsstcca gagagcagga	20
<210>	482	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	482	
	atctctacccc cstccagaga	20
<210>	483	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	483	
	ggtacgggta gaagccagaa	20
<210>	484	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	484	
	ggagagtgta accgtcatag	20
<210>	485	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	485	
	tgcgattggc agagccccgg	20
<210>	486	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	486	
	ggcaggtgcg attggcagag	20
<210>	487	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	487	
	ggccattcac ttggcaggtg	20
<210>	488	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	488	
	ttgtcacaga tcgctgtctg	20
<210>	489	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	489	
	aaggagtctt ggcaggaagg	20
<210>	490	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 490 gtacatgaag gagtcttggc	20
<210> 491 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 491 aagcttcggc cacctcttga	20
<210> 492 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 492 ccatctagca ccaggtagat	20
<210> 493 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 493 ggccccaatg ctgtctgatc	20
<210> 494 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 494 aattaagttg actagacact	20
<210> 495 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 495 tgccaccttc tcaattaagt	20

<210>	496	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	496	
	taacttgcca ctttctcaat	20
<210>	497	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	497	
	cataacttgc caccttctca	20
<210>	498	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	498	
	acaccataac ttgccacctt	20
<210>	499	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	499	
	tcacaccata acttgccacc	20
<210>	500	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	500	
	tagtccctga cttcaacttg	20
<210>	501	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	501	
	tggtgtagt ccctgacttc	20
<210>	502	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	502	
	gcgggtccag ccttcaggag	20
<210>	503	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	503	
	tcatgaggat gatgacatgg	20
<210>	504	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	504	
	ccgcccattgt tgtgcaatcc	20
<210>	505	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	505	
	gtaattgggt ccccgcccat	20
<210>	506	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 506 aagtcccgga tctcatcaat	20
<210> 507 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 507 aacasataga catccagata	20
<210> 508 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 508 caaagcattg atgttcactt	20
<210> 509 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 509 tttgaacasa tgttgctcat	20
<210> 510 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 510 cttccagggtt ttccatatcc	20
<210> 511 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 511 tcttccagggt tttccatatc	20

<210>	512	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	512	
	agactcagag actggctttc	20
<210>	513	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	513	
	gcctgscatg gttgcttggtg	20
<210>	514	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	514	
	tgactgagat cttggcctgc	20
<210>	515	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	515	
	ttctatctcc aggtcccgct	20
<210>	516	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	516	
	agtcataaaa ttcaggaatt	20
<210>	517	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	517	
	cgagttgttc cctcggtgca	20
<210>	518	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	518	
	agcctcaaag ctcgagttgt	20
<210>	519	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	519	
	ggaggaagcc tcaaagctcg	20
<210>	520	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	520	
	gtagttggag gaagcctcaa	20
<210>	521	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	521	
	caagtggtag ttggaggaag	20
<210>	522	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 522	
tcctcagaca caaacagagc	20
<210> 523	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 523	
ttctcctcct cagacasaaa	20
<210> 524	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 524	
tagacctcct tccgagtcag	20
<210> 525	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 525	
ttgatgtaga cctccttccg	20
<210> 526	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 526	
ctttcttatc cccattcttg	20
<210> 527	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 527	
gcctttctta tccccattct	20

<210>	528	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	528	
	agctgccttt cttatcccca	20
<210>	529	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	529	
	cagctgcctt tcttatcccc	20
<210>	530	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	530	
	acagctgcct ttcttatccc	20
<210>	531	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	531	
	gcattctctt cacagctgcc	20
<210>	532	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	532	
	agatgtcctt gactttgtca	20
<210>	533	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	533	
	cagcataggg actcactcct	20
<210>	534	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	534	
	ccgccagaat cacctctgca	20
<210>	535	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	535	
	tgaatgaaac gacttctctt	20
<210>	536	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	536	
	acatccacta ctccccagct	20
<210>	537	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	537	
	cgcttctggt ttttgcagac	20
<210>	538	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 538 ttttgccgct tctggttttt	20
<210> 539 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 539 gcaggtacst gcttttgccg	20
<210> 540 <211> 20 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 540 tcttggagtt tctccttcag	20
<210> 541 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 541 ggaacatcca agcggg	16
<210> 542 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 542 tggtcacatt cccttc	16
<210> 543 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 543 cctggtcaca ttccct	16

<210>	544	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	544	
	gacctggtca cattcc	16
<210>	545	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	545	
	taacttgcca cttct	16
<210>	546	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	546	
	cataacttgc cacctt	16
<210>	547	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	547	
	accataactt gccacc	16
<210>	548	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	548	
	ccttccgagt cagctt	16
<210>	549	
<211>	16	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	549	
	ctccttccga gtcagc	16
<210>	550	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	550	
	acctccttcc gagtca	16
<210>	551	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	551	
	ctttcttatc cscatt	16
<210>	552	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	552	
	gcctttctta tcccca	16
<210>	553	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	553	
	ctgcctttct tatccc	16
<210>	554	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 554 tttgccgctt ctggtt	16
<210> 555 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 555 cttttgccgc ttctgg	16
<210> 556 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 556 tgcttttgcc gcttct	16
<210> 557 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 557 aaaccsaaat cctcat	16
<210> 558 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 558 gaaaaccsaa atcctc	16
<210> 559 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 559 tagaaaaccs aaatcc	16

<210>	560	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	560	
	atagaaaacc caaatc	16
<210>	561	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	561	
	cttatagaaa асссаа	16
<210>	562	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	562	
	сстtatagaa аассса	16
<210>	563	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	563	
	ссстtataga ааассс	16
<210>	564	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	564	
	сссстtatag аааасс	16
<210>	565	
<211>	16	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	565	
	accscttata gaaaac	16
<210>	566	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	566	
	aaccscttat agaaaa	16
<210>	567	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	567	
	aaaccsctta tagaaa	16
<210>	568	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	568	
	gaaaccsctt atagaa	16
<210>	569	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	569	
	ggaaaccsct tataga	16
<210>	570	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 570 aggaaacccc ttatag	16
<210> 571 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 571 caggaaacccc cttata	16
<210> 572 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 572 gcaggaaacc ccttat	16
<210> 573 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 573 agcaggaaac ccctta	16
<210> 574 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 574 cagcaggaaa cscctt	16
<210> 575 <211> 16 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 575 ccagcaggaa acccct	16

<210>	576	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	576	
	tccagcagga aacccc	16
<210>	577	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	577	
	gtccagcagg aaaccc	16
<210>	578	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	578	
	tgtccagcag gaaacc	16
<210>	579	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	579	
	ctgtccagca ggaacc	16
<210>	580	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	580	
	cctgtccagc aggaac	16
<210>	581	
<211>	16	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	581	
	ccctgtccag cagga	16
<210>	582	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	582	
	cccctgtcca gcagga	16
<210>	583	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	583	
	gcccctgtcc agcagg	16
<210>	584	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	584	
	cgcccctgtc cagcag	16
<210>	585	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	585	
	acgcccctgt ccagca	16
<210>	586	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 586	
cacgcccctg tccagc	16
<210> 587	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 587	
ccacgcccst gtccag	16
<210> 588	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 588	
cccacgcccc tgtcca	16
<210> 589	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 589	
tcccacgccc ctgtcc	16
<210> 590	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 590	
atcccacgccc cctgtc	16
<210> 591	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 591	
aatcccacgc ccctgt	16

<210>	592	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	592	
	caatccsacg cscctg	16
<210>	593	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	593	
	tcaatccsac gccsst	16
<210>	594	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	594	
	ttcaatccsa cgsccc	16
<210>	595	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	595	
	attcaatccc acgccc	16
<210>	596	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	596	
	aattcaatcc sacgsc	16
<210>	597	
<211>	16	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	597	
	taattcaatc ccacgc	16
<210>	598	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	598	
	ttaattcaat cccacg	16
<210>	599	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	599	
	tttaattcaa tccsac	16
<210>	600	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	600	
	ttttaattca atccsa	16
<210>	601	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	601	
	gttttaattc aatccc	16
<210>	602	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 602	
tgttttaatt caatcc	16
<210> 603	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 603	
ctgtttaat tcaatc	16
<210> 604	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 604	
gctgtttaa ttcaat	16
<210> 605	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 605	
agctgttta attcaa	16
<210> 606	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 606	
cagctgtttt aattca	16
<210> 607	
<211> 16	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 607	
gcagctgttt taattc	16

<210>	608	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	608	
	cgcagctggtt ttaatt	16
<210>	609	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	609	
	tgcgagctgt tttaat	16
<210>	610	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	610	
	gtcgcagctg ttttaa	16
<210>	611	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	611	
	tgtcgcagct gtttta	16
<210>	612	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	612	
	ttgtcgcagc tgtttt	16
<210>	613	
<211>	16	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	613	
	gttgtcgcag ctgttt	16
<210>	614	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	614	
	tgttgtcgca gctggt	16
<210>	615	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	615	
	ttgttgtcgc agctgt	16
<210>	616	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	616	
	tttgttgtcg cagctg	16
<210>	617	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	617	
	ttttgttgtc gcagct	16
<210>	618	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 618 tttttggtgt cgcagc	16
<210> 619 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 619 gaaaacssa atcctca	17
<210> 620 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 620 agaaaacssa aatcctc	17
<210> 621 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 621 tagaaaacc aaatcct	17
<210> 622 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 622 atagaaaacc caaatcc	17
<210> 623 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 623 ttatagaaaa ccsaat	17

<210>	624	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	624	
	cttatagaaa асссааа	17
<210>	625	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	625	
	сcttatagaa аасссаа	17
<210>	626	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	626	
	ссcttataga ааассса	17
<210>	627	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	627	
	сссcttatag аааассс	17
<210>	628	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	628	
	асссcttata гаааасс	17
<210>	629	
<211>	17	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	629	
	aaccsccttat agaaaaac	17
<210>	630	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	630	
	aaaccscctta tagaaaa	17
<210>	631	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	631	
	gaaaccscctt atagaaa	17
<210>	632	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	632	
	ggaaaccscct tatagaa	17
<210>	633	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	633	
	aggaaacccc ttataga	17
<210>	634	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 634 caggaaaccc cttatag	17
<210> 635 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 635 gcaggaaacc ccttata	17
<210> 636 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 636 agcaggaaac cccttat	17
<210> 637 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 637 cagcaggaac cccctta	17
<210> 638 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 638 ccagcaggaa acccctt	17
<210> 639 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 639 tccagcagga aaccctt	17

<210>	640	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	640	
	gtccagcagg aaacccc	17
<210>	641	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	641	
	tgtccagcag gaaaccc	17
<210>	642	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	642	
	ctgtccagca ggaaccc	17
<210>	643	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	643	
	cctgtccagc aggaacc	17
<210>	644	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	644	
	ccctgtccag caggaaa	17
<210>	645	
<211>	17	

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 645
 gccsctgtcc agcagga 17

<210> 646
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 646
 cgccsctgtc cagcagg 17

<210> 647
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 647
 acgcsctgt ccagcag 17

<210> 648
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 648
 cagcsctg tccagca 17

<210> 649
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 649
 ccagcsct gtccagc 17

<210> 650
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 650 cccacgcccc tgtccag	17
<210> 651 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 651 tcccacgccc ctgtcca	17
<210> 652 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 652 atcccacgcc cctgtcc	17
<210> 653 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 653 aatcccacgc ccctgtc	17
<210> 654 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 654 caatcccacg cccctgt	17
<210> 655 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 655 tcaatcccac gccctg	17

<210>	656	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	656	
	ttcaatccsa cgsccst	17
<210>	657	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	657	
	attcaatccc acgcccc	17
<210>	658	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	658	
	aattcaatcc sacgccc	17
<210>	659	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	659	
	taattcaatc ccacgsc	17
<210>	660	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	660	
	ttaattcaat cccacgc	17
<210>	661	
<211>	17	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	661	
	tttaattcaa tccsacg	17
<210>	662	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	662	
	ttttaattca atccsac	17
<210>	663	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	663	
	gttttaattc aatccsa	17
<210>	664	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	664	
	tgttttaatt caatccc	17
<210>	665	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	665	
	ctgttttaat tcaatcc	17
<210>	666	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 666 gctgttttaa ttcaatc	17
<210> 667 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 667 agctgtttta attcaat	17
<210> 668 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 668 cagctgtttt aattcaa	17
<210> 669 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 669 gcagctgttt taattca	17
<210> 670 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 670 cgcagctgtt ttaattc	17
<210> 671 <211> 17 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 671 tcgcagctgt tttaatt	17

<210>	672	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	672	
	gtcgcagctg ttttaat	17
<210>	673	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	673	
	tgtcgcagct gttttaa	17
<210>	674	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	674	
	ttgtcgcagc tgtttta	17
<210>	675	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	675	
	gttgtcgcag ctgtttt	17
<210>	676	
<211>	17	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	676	
	tgttgtcgca gctgttt	17
<210>	677	
<211>	17	

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 677
ttggtgtcgc agctggt 17

<210> 678
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 678
tttggtgtcg cagctgt 17

<210> 679
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 679
ttttggtgtc gcagctg 17

<210> 680
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 680
tttttggtgt cgcagct 17

<210> 681
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 681
tagaaaacc aaatcctca 19

<210> 682
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 682 atagaaaacc caaatcctc	19
<210> 683 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 683 tatagaaaac csaatcct	19
<210> 684 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 684 cttatagaaa accsaatc	19
<210> 685 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 685 ccttatagaa aaccsaat	19
<210> 686 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 686 cccttataga aaaccsa	19
<210> 687 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 687 ccccttatag aaaaccsa	19

<210>	688	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	688	
	accscttata gaaaacssa	19
<210>	689	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	689	
	aaccscttat agaaaacc	19
<210>	690	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	690	
	aaaccsctta tagaaaacc	19
<210>	691	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	691	
	gaaccsctt atagaaaac	19
<210>	692	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	692	
	ggaaaccsct tatagaaaa	19
<210>	693	
<211>	19	

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 693
aggaaccccc ttatagaaa 19

<210> 694
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 694
caggaacccc cttatagaa 19

<210> 695
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 695
gcaggaaccc cttataga 19

<210> 696
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 696
agcaggaacc cccttatag 19

<210> 697
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 697
cagcaggaac ccccttata 19

<210> 698
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 698	
сссacсaggaa accccttat	19
<210> 699	
<211> 19	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 699	
tссacсaggaa aaccсctta	19
<210> 700	
<211> 19	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 700	
gtссacсagg aaaccсctt	19
<210> 701	
<211> 19	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 701	
tgtссacсag gaaaccсct	19
<210> 702	
<211> 19	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 702	
сстgtссacс aggaaaccс	19
<210> 703	
<211> 19	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 703	
ссctgtссacс caggaaaccс	19

<210>	704	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	704	
	cccctgtcca gcaggaac	19
<210>	705	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	705	
	gcccctgtcc agcagaaa	19
<210>	706	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	706	
	acgcccctgt ccagcagga	19
<210>	707	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	707	
	cacgcccctg tccagcagg	19
<210>	708	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	708	
	ccacgcccct gtccagcag	19
<210>	709	
<211>	19	

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 709
 cccacgcccc tgtccagca 19

<210> 710
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 710
 tcccacgccc ctgtccagc 19

<210> 711
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 711
 atcccacgcc cctgtccag 19

<210> 712
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 712
 aatcccacgc ccctgtcca 19

<210> 713
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетический олигонуклеотид

 <400> 713
 caatcccacg cccctgtcc 19

<210> 714
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 714 tcaatccsac gccsctgtc	19
<210> 715 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 715 ttcaatccsa cgsccstgt	19
<210> 716 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 716 attcaatccc acgscsstg	19
<210> 717 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 717 aattcaatcc cagscsst	19
<210> 718 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 718 taattcaatc ccacgcccc	19
<210> 719 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 719 ttaattcaat cccacgccc	19

<210>	720	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	720	
	tttaattcaa tccsacgsc	19
<210>	721	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	721	
	ttttaattca atccsacgc	19
<210>	722	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	722	
	gtttttaattc aatccsacg	19
<210>	723	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	723	
	tgttttaatt caatccsac	19
<210>	724	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	724	
	ctgttttaat tcaatccsa	19
<210>	725	
<211>	19	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	725	
	gctgttttaa ttcaatccc	19
<210>	726	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	726	
	agctgtttta attcaatcc	19
<210>	727	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	727	
	cagctgtttt aattcaatc	19
<210>	728	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	728	
	gcagctgttt taattcaat	19
<210>	729	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	729	
	cgcagctggt ttaattcaa	19
<210>	730	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 730 tcgcagctgt ttttaattca	19
<210> 731 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 731 gtcgcagctg ttttaattc	19
<210> 732 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 732 tgtcgcagct gttttaatt	19
<210> 733 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 733 ttgtcgcagc tgttttaat	19
<210> 734 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 734 gttgctgcag ctgttttaa	19
<210> 735 <211> 19 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 735 tgttgtcgca gctgtttta	19

<210>	736	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	736	
	ttgttgctgc agctgtttt	19
<210>	737	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	737	
	tttgttgctg cagctgttt	19
<210>	738	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	738	
	ttttgttgtc gcagctgtt	19
<210>	739	
<211>	19	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	739	
	tttttgttgt cgcagctgt	19
<210>	740	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	740	
	ccccttatag aaaaccsa	18
<210>	741	
<211>	18	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	741	
	accscttata gaaaaccc	18
<210>	742	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	742	
	aaccscttat agaaaacc	18
<210>	743	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	743	
	aaaccsctta tagaaaac	18
<210>	744	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	744	
	gaaaccsctt atagaaaa	18
<210>	745	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	745	
	aggaaacccc ttatagaa	18
<210>	746	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 746 caggaaaccc cttataga	18
<210> 747 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 747 gcaggaaacc sccttatag	18
<210> 748 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 748 agcaggaaac cccttata	18
<210> 749 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 749 cagcaggaaa csccttat	18
<210> 750 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 750 ccagcaggaa acccctta	18
<210> 751 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 751 tccagcaggaa aaccctt	18

<210>	752	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	752	
	gtccagcagg aaaccsst	18
<210>	753	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	753	
	tgtccagcag gaaacccc	18
<210>	754	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	754	
	ctgtccagca ggaacccc	18
<210>	755	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	755	
	cctgtccagc aggaaccc	18
<210>	756	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	756	
	ccctgtccag caggaaac	18
<210>	757	
<211>	18	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	757	
	cccctgtcca gсaggaaa	18
<210>	758	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	758	
	cgcccctgtc сagсagga	18
<210>	759	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	759	
	асgcccctgt ссagсagg	18
<210>	760	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	760	
	сacgcccctg tccagсag	18
<210>	761	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	761	
	ссacgcccct gtccagca	18
<210>	762	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 762 cccacgcccc tgtccagc	18
<210> 763 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 763 tcccacgccc ctgtccag	18
<210> 764 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 764 atcccacgcc cctgtcca	18
<210> 765 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 765 aatcccacgc ccctgtcc	18
<210> 766 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 766 caatcccacg cccctgtc	18
<210> 767 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 767 tcaatcccac gccctgt	18

<210>	768	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	768	
	ttcaatccsa cgtccctg	18
<210>	769	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	769	
	attcaatccc acgtccct	18
<210>	770	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	770	
	aattcaatcc cactccccc	18
<210>	771	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	771	
	taattcaatc ccactccc	18
<210>	772	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	772	
	ttaattcaat cccactcc	18
<210>	773	
<211>	18	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	773	
	tttaattcaa tccsacgc	18
<210>	774	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	774	
	ttttaattca atccsacg	18
<210>	775	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	775	
	gttttaattc aatccsac	18
<210>	776	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	776	
	tgttttaatt caatccsa	18
<210>	777	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	777	
	ctgttttaat tcaatccc	18
<210>	778	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 778 gctgttttaa ttcaatcc	18
<210> 779 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 779 agctgtttta attcaatc	18
<210> 780 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 780 cagctgtttt aattcaat	18
<210> 781 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 781 gcagctgttt taattcaa	18
<210> 782 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 782 cgcagctgtt ttaattca	18
<210> 783 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 783 tcgcagctgt tttaattc	18

<210>	784	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	784	
	gtcgcagctg ttttaatt	18
<210>	785	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	785	
	tagaaaacc aaatcctc	18
<210>	786	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	786	
	atagaaaacc saaatcct	18
<210>	787	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	787	
	tatagaaaac csaatcc	18
<210>	788	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	788	
	ttatagaaaa ccsaatc	18
<210>	789	
<211>	18	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	789	
	cttatagaaa асссаат	18
<210>	790	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	790	
	сcttatagaa аасссааа	18
<210>	791	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	791	
	ссcttataga ааасссаа	18
<210>	792	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	792	
	tgtcgcagct gttttaat	18
<210>	793	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	793	
	ttgtcgcagc tgttttaa	18
<210>	794	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 794 gttgtcgcag ctgtttta	18
<210> 795 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 795 tggtgtcgca gctgtttt	18
<210> 796 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 796 ttggtgtcgc agctgttt	18
<210> 797 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 797 tttgttgtcg cagctgtt	18
<210> 798 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 798 ttttgttgtc gcagctgt	18
<210> 799 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Синтетический олигонуклеотид	
<400> 799 tttttgttgt cgcagctg	18

<210>	800	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	800	
	aaaaccsaaa tcctca	16
<210>	801	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	801	
	agaaaaccsa aatcct	16
<210>	802	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	802	
	tatagaaaac csaaat	16
<210>	803	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	803	
	ttatagaaaa cссaaa	16
<210>	804	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	804	
	gcataagagg gtaccagctg	20
<210>	805	
<211>	20	

<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	805	
	gtcctttagc cagggcagca	20
<210>	806	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	806	
	tccacccatg ttgtgcaagc	20
<210>	807	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	807	
	ссасaccatg ссасаgagac	20
<210>	808	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	808	
	ttccgagtca ggctcttccc	20
<210>	809	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	809	
	ccttcctga aggttcctcc	20
<210>	810	
<211>	21	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		

<223> Праймер	
<400> 810 agtctctgtg gcatgggttg g	21
<210> 811 <211> 21 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Праймер	
<400> 811 gggcsaatga ctgagatctt g	21
<210> 812 <211> 27 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Зонд	
<400> 812 taccgattac cacaagсаас catggca	27
<210> 813 <211> 22 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Праймер	
<400> 813 сгаагсагсt саатгааtс аа	22
<210> 814 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Праймер	
<400> 814 tgcctggagg gccttctt	18
<210> 815 <211> 18 <212> ДНК <213> Искусственная последовательность	
<220> <223> Зонд	
<400> 815 аgaccасааg ttgaagtc	18

<210>	816	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	816	
	gggсааасаg саатттgtga	20
<210>	817	
<211>	20	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	817	
	tggctaccса сстtccttgt	20
<210>	818	
<211>	28	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Зонд	
<400>	818	
	ctggatactg tccсаатccc ggtattcc	28
<210>	819	
<211>	22	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	819	
	сгаагааgct саgtгааатс аа	22
<210>	820	
<211>	18	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная последовательность	
<220>		
<223>	Синтетический олигонуклеотид	
<400>	820	
	tgcctggagg gccctctt	1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, которые комплементарны нуклеотидным основаниям в пределах положений 30-49, 48-63, 150-169, 151-170, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 157-176, 158-173, 158-177, 480-499, 600-619, 638-657, 644-663, 738-757, 1089-1108, 1135-1154, 1141-1160, 1147-1166, 1150-1169, 1153-1172, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1171-1186, 1171-1190, 1173-1188, 1173-1192, 1175-1190, 1175-1194, 1177-1196, 1183-1202, 1208-1227, 1235-1254, 1298-1317, 1304-1323, 1310-1329, 1316-1335, 1319-1338, 1322-1341, 1328-1347, 1349-1368, 1355-1374, 1393-1412, 1396-1415, 1399-1418, 1405-1424, 1421-1440, 1621-1640, 1646-1665, 1646-1665, 1647-1666, 1689-1708, 1749-1768, 1763-1782, 1912-1931, 2073-2092, 2085-2104, 2166-2185, 2172-2191, 2189-2208, 2191-2210, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2196-2215, 2197-2212, 2197-2216, 2202-2221, 2223-2238, 2223-2242, 2225-2240, 2226-2245, 2227-2242, 2227-2246, 2238-2257, 2241-2260, 2267-2286, 2361-2380, 2388-2407, 2397-2416, 2448-2467, 2453-2472, 2455-2474, 2457-2472, 2457-2476, 2459-2474, 2459-2478, 2461-2476, 2461-2480, 2532-2551, 2550-2569, 2551-2566, 2551-2570, 2552-2568, 2552-2570, 2552-2571, 2553-2568, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2571, 2554-2572, 2554-2573, 2555-2570, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2557-2573, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2559-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2576, 2561-2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2583, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2585, 2570-2587, 2570-2589, 2571-2586, 2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2590, 2574-2591, 2574-2593, 2575-2590, 2575-2591, 2575-2592, 2575-2594, 2576-2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2578-2594, 2578-2596, 2578-2597, 2579-2598, 2580-2596, 2580-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600, 2582-2598, 2582-2599, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2600, 2583-2601, 2583-2602, 2584-2600, 2584-2601, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-2601, 2586-2602, 2586-2604, 2586-2605, 2587-2602, 2587-2603, 2587-2605, 2587-2606, 2588-2603, 2588-2604, 2588-2605, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2604, 2589-2605, 2589-2606, 2589-2607, 2589-2608, 2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2590-2609, 2591-2607, 2591-2608, 2591-2609, 2591-2610, 2592-2607, 2592-2608, 2592-2609, 2592-2610, 2592-2611, 2593-2608, 2593-2609, 2593-2610, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2611, 2594-2612, 2594-2613, 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-2612, 2596-2613, 2596-2614, 2596-2615, 2597-

2612, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2617, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620, 2602-2621, 2603-2618, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-2627, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629, 2611-2630, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631 или 2616-2631 последовательности SEQ ID NO: 1, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или 100% комплементарен SEQ ID NO: 1.

2. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований, на 100% комплементарную имеющей равную длину части из нуклеотидных оснований в положениях 30-49, 48-63, 150-169, 151-170, 152-171, 154-169, 154-173, 156-171, 156-175, 157-176, 158-173, 158-177, 480-499, 600-619, 638-657, 644-663, 738-757, 1089-1108, 1135-1154, 1141-1160, 1147-1166, 1150-1169, 1153-1172, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1171-1186, 1171-1190, 1173-1188, 1173-1192, 1175-1190, 1175-1194, 1177-1196, 1183-1202, 1208-1227, 1235-1254, 1298-1317, 1304-1323, 1310-1329, 1316-1335, 1319-1338, 1322-1341, 1328-1347, 1349-1368, 1355-1374, 1393-1412, 1396-1415, 1399-1418, 1405-1424, 1421-1440, 1621-1640, 1646-1665, 1646-1665, 1647-1666, 1689-1708, 1749-1768, 1763-1782, 1912-1931, 2073-2092, 2085-2104, 2166-2185, 2172-2191, 2189-2208, 2191-2210, 2193-2212, 2195-2210, 2195-2214, 2196-2215, 2197-2212, 2197-2216, 2202-2221, 2223-2238, 2223-2242, 2225-2240, 2226-2245, 2227-2242, 2227-2246, 2238-2257, 2241-2260, 2267-2286, 2361-2380, 2388-2407, 2397-2416, 2448-2467, 2453-2472, 2455-2474, 2457-2472, 2457-2476, 2459-2474, 2459-2478, 2461-2476, 2461-2480, 2532-2551, 2550-2569, 2551-2566, 2551-2570, 2552-2568, 2552-2570, 2552-2571, 2553-2568, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2554-2571, 2554-2572, 2554-2573, 2555-2570, 2555-2572, 2555-2574, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2557-2573, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2559-2576, 2559-2577, 2559-2578, 2560-2577, 2560-2578, 2560-2579, 2561-2576, 2561-2578, 2561-2579, 2561-2580, 2562-2577, 2562-

2579, 2562-2581, 2563-2578, 2563-2580, 2563-2582, 2564-2581, 2564-2583, 2565-2584, 2566-2583, 2566-2585, 2567-2582, 2567-2584, 2567-2586, 2568-2583, 2568-2585, 2568-2587, 2569-2586, 2569-2588, 2570-2585, 2570-2587, 2570-2589, 2571-2586, 2571-2588, 2571-2590, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2573-2590, 2573-2592, 2574-2590, 2574-2591, 2574-2593, 2575-2590, 2575-2591, 2575-2592, 2575-2594, 2576-2593, 2576-2595, 2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2578-2594, 2578-2596, 2578-2597, 2579-2598, 2580-2596, 2580-2597, 2580-2598, 2580-2599, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600, 2582-2598, 2582-2599, 2582-2600, 2582-2601, 2583-2599, 2583-2600, 2583-2601, 2583-2602, 2584-2600, 2584-2601, 2584-2602, 2584-2603, 2585-2601, 2585-2603, 2585-2604, 2586-2601, 2586-2602, 2586-2604, 2586-2605, 2587-2602, 2587-2603, 2587-2605, 2587-2606, 2588-2603, 2588-2604, 2588-2605, 2588-2606, 2588-2607, 2589-2604, 2589-2605, 2589-2606, 2589-2607, 2589-2608, 2590-2605, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2590-2609, 2591-2607, 2591-2608, 2591-2609, 2591-2610, 2592-2607, 2592-2608, 2592-2609, 2592-2610, 2592-2611, 2593-2608, 2593-2609, 2593-2610, 2593-2612, 2594-2609, 2594-2610, 2594-2611, 2594-2612, 2594-2613, 2595-2610, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2596-2611, 2596-2612, 2596-2613, 2596-2614, 2596-2615, 2597-2612, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2598-2613, 2598-2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2602-2617, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620, 2602-2621, 2603-2618, 2603-2619, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2604-2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-2627, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627, 2610-2628, 2610-2629, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629, 2611-2630, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631 или 2616-2631 последовательности SEQ ID NO:1, при этом указанная последовательность нуклеотидных оснований указанного модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или 100% комплементарна SEQ ID NO: 1.

3. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, которые комплементарны нуклеотидным основаниям в пределах положений 1608-1627, 1685-1704, 1686-1705, 1751-1770, 1769-1784, 1871-1890, 1872-1891, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896, 1878-1897, 1879-1894, 1879-1898,

2288-2307, 2808-2827, 2846-2865, 2852-2871, 2946-2965, 3773-3792, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 3834-3853, 3837-3856, 3843-3862, 4151-4166, 4151-4170, 4153-4172, 4159-4178, 4184-4203, 4211-4230, 4609-4628, 4612-4631, 4615-4634, 4621-4640, 4642-4661, 4648-4667, 4686-4705, 4689-4708, 4692-4711, 4698-4717, 4714-4733, 5270-5289, 5295-5314, 5296-5315, 5830-5849, 5890-5909, 5904-5923, 6406-6425, 6662-6681, 6674-6693, 6954-6973, 6960-6979, 6977-6996, 6979-6998, 6981-7000, 6983-6998, 6983-7002, 6984-7003, 6985-7000, 6985-7004, 6990-7009, 7122-7141, 7125-7144, 7151-7170, 7353-7372, 7362-7381, 7683-7702, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707, 7692-7711, 7694-7709, 7694-7713, 7696-7711, 7696-7715, 7767-7786, 7785-7804, 7786-7801, 7787-7803, 7787-7805, 7787-7806, 7788-7803, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7805, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7808, 7792-7809, 7792-7810, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812, 7794-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7811, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7818, 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7820, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7821, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7825, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7825, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7825, 7810-7826, 7810-7827, 7810-7829, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7830, 7812-7831, 7813-7829, 7813-7831, 7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7832, 7815-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7833, 7816-7834, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7834, 7817-7835, 7817-7836, 7818-7834, 7818-7835, 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7836, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839, 7821-7836, 7821-7837, 7821-7839, 7821-7840, 7822-7837, 7822-7838, 7822-7840, 7822-7841, 7823-7838, 7823-7839, 7823-7839, 7823-7840, 7823-7841, 7823-7842, 7824-7839, 7824-7840, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841, 7825-7842, 7825-7843, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7843, 7826-7844, 7826-7845, 7827-7842, 7827-7843, 7827-7844, 7827-7845, 7827-7846, 7828-7843, 7828-7844, 7828-7845, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7846, 7829-7847, 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7847, 7831-7848, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 7837-7856, 7838-7853, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861,

7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861 или 7846-7862 последовательности SEQ ID NO: 2, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или 100% комплементарен SEQ ID NO: 2.

4. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований, на 100 % комплементарную имеющей равную длину части из нуклеотидных оснований в положениях 1608-1627, 1685-1704, 1686-1705, 1751-1770, 1769-1784, 1871-1890, 1872-1891, 1873-1892, 1875-1890, 1875-1894, 1877-1892, 1877-1896, 1878-1897, 1879-1894, 1879-1898, 2288-2307, 2808-2827, 2846-2865, 2852-2871, 2946-2965, 3773-3792, 3819-3838, 3825-3844, 3831-3850, 3834-3853, 3837-3856, 3843-3862, 4151-4166, 4151-4170, 4153-4172, 4159-4178, 4184-4203, 4211-4230, 4609-4628, 4612-4631, 4615-4634, 4621-4640, 4642-4661, 4648-4667, 4686-4705, 4689-4708, 4692-4711, 4698-4717, 4714-4733, 5270-5289, 5295-5314, 5296-5315, 5830-5849, 5890-5909, 5904-5923, 6406-6425, 6662-6681, 6674-6693, 6954-6973, 6960-6979, 6977-6996, 6979-6998, 6981-7000, 6983-6998, 6983-7002, 6984-7003, 6985-7000, 6985-7004, 6990-7009, 7122-7141, 7125-7144, 7151-7170, 7353-7372, 7362-7381, 7683-7702, 7688-7707, 7690-7709, 7692-7707, 7692-7711, 7694-7709, 7694-7713, 7696-7711, 7696-7715, 7767-7786, 7785-7804, 7786-7801, 7787-7803, 7787-7805, 7787-7806, 7788-7803, 7788-7805, 7788-7806, 7788-7807, 7789-7806, 7789-7807, 7789-7808, 7790-7805, 7790-7807, 7790-7809, 7791-7808, 7791-7809, 7791-7810, 7792-7808, 7792-7809, 7792-7810, 7792-7811, 7793-7810, 7793-7811, 7793-7812, 7794-7811, 7794-7812, 7794-7813, 7795-7812, 7795-7813, 7795-7814, 7796-7811, 7796-7813, 7796-7814, 7796-7815, 7797-7812, 7797-7814, 7797-7816, 7798-7813, 7798-7815, 7798-7817, 7799-7816, 7799-7818, 7800-7819, 7801-7818, 7801-7820, 7802-7817, 7802-7819, 7802-7821, 7803-7818, 7803-7820, 7803-7822, 7804-7821, 7804-7823, 7805-7820, 7805-7822, 7805-7824, 7806-7821, 7806-7823, 7806-7825, 7807-7824, 7807-7825, 7807-7826, 7808-7825, 7808-7827, 7809-7825, 7809-7826, 7809-7828, 7810-7825, 7810-7826, 7810-7827, 7810-7829, 7811-7828, 7811-7830, 7812-7829, 7812-7830, 7812-7831, 7813-7829, 7813-7831, 7813-7832, 7814-7833, 7815-7831, 7815-7832, 7815-7833, 7815-7834, 7816-7832, 7816-7833, 7816-7834, 7816-7835, 7817-7833, 7817-7834, 7817-7835, 7817-7836, 7818-7834, 7818-7835, 7818-7836, 7818-7837, 7819-7835, 7819-7836, 7819-7837, 7819-7838, 7820-7836, 7820-7838, 7820-7839, 7821-7836, 7821-7837, 7821-7839, 7821-7840, 7822-7837, 7822-7838, 7822-7840, 7822-7841, 7823-7838, 7823-7839, 7823-7839, 7823-7840, 7823-7841, 7823-7842, 7824-7839, 7824-7840, 7824-7840, 7824-7841, 7824-7842, 7824-7843, 7825-7840, 7825-7841, 7825-7842, 7825-

7843, 7825-7844, 7826-7842, 7826-7843, 7826-7844, 7826-7845, 7827-7842, 7827-7843, 7827-7844, 7827-7845, 7827-7846, 7828-7843, 7828-7844, 7828-7845, 7828-7847, 7829-7844, 7829-7845, 7829-7846, 7829-7847, 7829-7848, 7830-7845, 7830-7846, 7830-7847, 7830-7848, 7830-7849, 7831-7846, 7831-7847, 7831-7848, 7831-7849, 7831-7850, 7832-7847, 7832-7848, 7832-7849, 7832-7850, 7832-7851, 7833-7848, 7833-7849, 7833-7850, 7833-7851, 7833-7852, 7834-7849, 7834-7850, 7834-7851, 7834-7852, 7834-7853, 7835-7850, 7835-7851, 7835-7852, 7835-7853, 7835-7854, 7836-7851, 7836-7852, 7836-7853, 7836-7854, 7836-7855, 7837-7852, 7837-7853, 7837-7854, 7837-7855, 7837-7856, 7838-7853, 7838-7854, 7838-7855, 7838-7856, 7838-7857, 7839-7854, 7839-7855, 7839-7856, 7839-7857, 7839-7858, 7840-7855, 7840-7856, 7840-7857, 7840-7858, 7840-7859, 7841-7856, 7841-7857, 7841-7858, 7841-7859, 7841-7860, 7842-7857, 7842-7858, 7842-7859, 7842-7860, 7842-7861, 7843-7858, 7843-7859, 7843-7860, 7843-7861, 7843-7862, 7844-7859, 7844-7860, 7844-7861, 7844-7862, 7845-7860, 7845-7861, 7845-7862, 7846-7861 и 7846-7862 последовательности SEQ ID NO: 2, при этом указанная последовательность нуклеотидных оснований указанного модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или 100% комплементарна SEQ ID NO: 2.

5. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, нацеленный на 3'-нетранслируемую область (3'UTR) нуклеиновой кислоты фактора В комплемента (CFB).

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что указанный модифицированный олигонуклеотид нацелен на нуклеотиды 2574-2626 нуклеиновой кислоты CFB, имеющей последовательность нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 1.

7. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований, комплементарную имеющей равную длину части из нуклеотидных оснований в положениях 2457-2631, 2457-2472, 2457-2474, 2457-2476, 2457-2566, 2457-2570, 2457-2571, 2457-2572, 2457-2573, 2457-2574, 2457-2575, 2457-2576, 2457-2577, 2457-2578, 2457-2579, 2457-2580, 2457-2581, 2457-2582, 2457-2583, 2457-2584, 2457-2585, 2457-2586, 2457-2587, 2457-2588, 2457-2589, 2457-2590, 2457-2591, 2457-2592, 2457-2593, 2457-2594, 2457-2595, 2457-2596, 2457-2597, 2457-2598, 2457-2599, 2457-2600, 2457-2601, 2457-2602, 2457-2603, 2457-2604, 2457-2605, 2457-2606, 2457-2607, 2457-2608, 2457-2609, 2457-2610, 2457-2611, 2457-2612, 2457-2613, 2457-2614, 2457-2615, 2457-2616, 2457-2617, 2457-2618, 2457-

2619, 2457-2620, 2457-2621, 2457-2622, 2457-2623, 2457-2624, 2457-2625, 2457-2626, 2457-2627, 2457-2628, 2457-2629, 2457-2630, 2457-2631, 2459-2474, 2459-2476, 2459-2566, 2459-2570, 2459-2571, 2459-2572, 2459-2573, 2459-2574, 2459-2575, 2459-2576, 2459-2577, 2459-2578, 2459-2579, 2459-2580, 2459-2581, 2459-2582, 2459-2583, 2459-2584, 2459-2585, 2459-2586, 2459-2587, 2459-2588, 2459-2589, 2459-2590, 2459-2591, 2459-2592, 2459-2593, 2459-2594, 2459-2595, 2459-2596, 2459-2597, 2459-2598, 2459-2599, 2459-2600, 2459-2601, 2459-2602, 2459-2603, 2459-2604, 2459-2605, 2459-2606, 2459-2607, 2459-2608, 2459-2609, 2459-2610, 2459-2611, 2459-2612, 2459-2613, 2459-2614, 2459-2615, 2459-2616, 2459-2617, 2459-2618, 2459-2619, 2459-2620, 2459-2621, 2459-2622, 2459-2623, 2459-2624, 2459-2625, 2459-2626, 2459-2627, 2459-2628, 2459-2629, 2459-2630, 2459-2631, 2461-2476, 2461-2566, 2461-2570, 2461-2571, 2461-2572, 2461-2573, 2461-2574, 2461-2575, 2461-2576, 2461-2577, 2461-2578, 2461-2579, 2461-2580, 2461-2581, 2461-2582, 2461-2583, 2461-2584, 2461-2585, 2461-2586, 2461-2587, 2461-2588, 2461-2589, 2461-2590, 2461-2591, 2461-2592, 2461-2593, 2461-2594, 2461-2595, 2461-2596, 2461-2597, 2461-2598, 2461-2599, 2461-2600, 2461-2601, 2461-2602, 2461-2603, 2461-2604, 2461-2605, 2461-2606, 2461-2607, 2461-2608, 2461-2609, 2461-2610, 2461-2611, 2461-2612, 2461-2613, 2461-2614, 2461-2615, 2461-2616, 2461-2617, 2461-2618, 2461-2619, 2461-2620, 2461-2621, 2461-2622, 2461-2623, 2461-2624, 2461-2625, 2461-2626, 2461-2627, 2461-2628, 2461-2629, 2461-2630, 2461-2631, 2551-2566, 2551-2570, 2551-2571, 2551-2572, 2551-2573, 2551-2574, 2551-2575, 2551-2576, 2551-2577, 2551-2578, 2551-2579, 2551-2580, 2551-2581, 2551-2582, 2551-2583, 2551-2584, 2551-2585, 2551-2586, 2551-2587, 2551-2588, 2551-2589, 2551-2590, 2551-2591, 2551-2592, 2551-2593, 2551-2594, 2551-2595, 2551-2596, 2551-2597, 2551-2598, 2551-2599, 2551-2600, 2551-2601, 2551-2602, 2551-2603, 2551-2604, 2551-2605, 2551-2606, 2551-2607, 2551-2608, 2551-2609, 2551-2610, 2551-2611, 2551-2612, 2551-2613, 2551-2614, 2551-2615, 2551-2616, 2551-2617, 2551-2618, 2551-2619, 2551-2620, 2551-2621, 2551-2622, 2551-2623, 2551-2624, 2551-2625, 2551-2626, 2551-2627, 2551-2628, 2551-2629, 2551-2630, 2551-2631, 2553-2570, 2553-2571, 2553-2572, 2553-2573, 2553-2574, 2553-2575, 2553-2576, 2553-2577, 2553-2578, 2553-2579, 2553-2580, 2553-2581, 2553-2582, 2553-2583, 2553-2584, 2553-2585, 2553-2586, 2553-2587, 2553-2588, 2553-2589, 2553-2590, 2553-2591, 2553-2592, 2553-2593, 2553-2594, 2553-2595, 2553-2596, 2553-2597, 2553-2598, 2553-2599, 2553-2600, 2553-2601, 2553-2602, 2553-2603, 2553-2604, 2553-2605, 2553-2606, 2553-2607, 2553-2608, 2553-2609, 2553-2610, 2553-2611, 2553-2612, 2553-2613, 2553-2614, 2553-2615, 2553-2616, 2553-2617, 2553-2618, 2553-2619, 2553-2620, 2553-2621, 2553-2622, 2553-2623, 2553-2624, 2553-2625, 2553-2626, 2553-2627, 2553-2628, 2553-2629, 2553-2630, 2553-2631, 2554-2573, 2554-2574, 2554-2575, 2554-2576, 2554-2577, 2554-2578, 2554-2579, 2554-2580, 2554-2581, 2554-2582, 2554-2583, 2554-2584, 2554-2585, 2554-

2586, 2554-2587, 2554-2588, 2554-2589, 2554-2590, 2554-2591, 2554-2592, 2554-2593, 2554-2594, 2554-2595, 2554-2596, 2554-2597, 2554-2598, 2554-2599, 2554-2600, 2554-2601, 2554-2602, 2554-2603, 2554-2604, 2554-2605, 2554-2606, 2554-2607, 2554-2608, 2554-2609, 2554-2610, 2554-2611, 2554-2612, 2554-2613, 2554-2614, 2554-2615, 2554-2616, 2554-2617, 2554-2618, 2554-2619, 2554-2620, 2554-2621, 2554-2622, 2554-2623, 2554-2624, 2554-2625, 2554-2626, 2554-2627, 2554-2628, 2554-2629, 2554-2630, 2554-2631, 2555-2572, 2555-2573, 2555-2574, 2555-2575, 2555-2576, 2555-2577, 2555-2578, 2555-2579, 2555-2580, 2555-2581, 2555-2582, 2555-2583, 2555-2584, 2555-2585, 2555-2586, 2555-2587, 2555-2588, 2555-2589, 2555-2590, 2555-2591, 2555-2592, 2555-2593, 2555-2594, 2555-2595, 2555-2596, 2555-2597, 2555-2598, 2555-2599, 2555-2600, 2555-2601, 2555-2602, 2555-2603, 2555-2604, 2555-2605, 2555-2606, 2555-2607, 2555-2608, 2555-2609, 2555-2610, 2555-2611, 2555-2612, 2555-2613, 2555-2614, 2555-2615, 2555-2616, 2555-2617, 2555-2618, 2555-2619, 2555-2620, 2555-2621, 2555-2622, 2555-2623, 2555-2624, 2555-2625, 2555-2626, 2555-2627, 2555-2628, 2555-2629, 2555-2630, 2555-2631, 2556-2573, 2556-2574, 2556-2575, 2556-2576, 2556-2577, 2556-2578, 2556-2579, 2556-2580, 2556-2581, 2556-2582, 2556-2583, 2556-2584, 2556-2585, 2556-2586, 2556-2587, 2556-2588, 2556-2589, 2556-2590, 2556-2591, 2556-2592, 2556-2593, 2556-2594, 2556-2595, 2556-2596, 2556-2597, 2556-2598, 2556-2599, 2556-2600, 2556-2601, 2556-2602, 2556-2603, 2556-2604, 2556-2605, 2556-2606, 2556-2607, 2556-2608, 2556-2609, 2556-2610, 2556-2611, 2556-2612, 2556-2613, 2556-2614, 2556-2615, 2556-2616, 2556-2617, 2556-2618, 2556-2619, 2556-2620, 2556-2621, 2556-2622, 2556-2623, 2556-2624, 2556-2625, 2556-2626, 2556-2627, 2556-2628, 2556-2629, 2556-2630, 2556-2631, 2557-2574, 2557-2575, 2557-2576, 2557-2577, 2557-2578, 2557-2579, 2557-2580, 2557-2581, 2557-2582, 2557-2583, 2557-2584, 2557-2585, 2557-2586, 2557-2587, 2557-2588, 2557-2589, 2557-2590, 2557-2591, 2557-2592, 2557-2593, 2557-2594, 2557-2595, 2557-2596, 2557-2597, 2557-2598, 2557-2599, 2557-2600, 2557-2601, 2557-2602, 2557-2603, 2557-2604, 2557-2605, 2557-2606, 2557-2607, 2557-2608, 2557-2609, 2557-2610, 2557-2611, 2557-2612, 2557-2613, 2557-2614, 2557-2615, 2557-2616, 2557-2617, 2557-2618, 2557-2619, 2557-2620, 2557-2621, 2557-2622, 2557-2623, 2557-2624, 2557-2625, 2557-2626, 2557-2627, 2557-2628, 2557-2629, 2557-2630, 2557-2631, 2558-2575, 2558-2576, 2558-2577, 2558-2578, 2558-2579, 2558-2580, 2558-2581, 2558-2582, 2558-2583, 2558-2584, 2558-2585, 2558-2586, 2558-2587, 2558-2588, 2558-2589, 2558-2590, 2558-2591, 2558-2592, 2558-2593, 2558-2594, 2558-2595, 2558-2596, 2558-2597, 2558-2598, 2558-2599, 2558-2600, 2558-2601, 2558-2602, 2558-2603, 2558-2604, 2558-2605, 2558-2606, 2558-2607, 2558-2608, 2558-2609, 2558-2610, 2558-2611, 2558-2612, 2558-2613, 2558-2614, 2558-2615, 2558-2616, 2558-2617, 2558-2618, 2558-2619, 2558-2620, 2558-2621, 2558-2622, 2558-2623, 2558-2624, 2558-2625, 2558-2626, 2558-2627, 2558-2628, 2558-2629, 2558-2630, 2558-2631, 2559-

2589, 2564-2590, 2564-2591, 2564-2592, 2564-2593, 2564-2594, 2564-2595, 2564-2596, 2564-2597, 2564-2598, 2564-2599, 2564-2600, 2564-2601, 2564-2602, 2564-2603, 2564-2604, 2564-2605, 2564-2606, 2564-2607, 2564-2608, 2564-2609, 2564-2610, 2564-2611, 2564-2612, 2564-2613, 2564-2614, 2564-2615, 2564-2616, 2564-2617, 2564-2618, 2564-2619, 2564-2620, 2564-2621, 2564-2622, 2564-2623, 2564-2624, 2564-2625, 2564-2626, 2564-2627, 2564-2628, 2564-2629, 2564-2630, 2564-2631, 2565-2584, 2565-2585, 2565-2586, 2565-2587, 2565-2588, 2565-2589, 2565-2590, 2565-2591, 2565-2592, 2565-2593, 2565-2594, 2565-2595, 2565-2596, 2565-2597, 2565-2598, 2565-2599, 2565-2600, 2565-2601, 2565-2602, 2565-2603, 2565-2604, 2565-2605, 2565-2606, 2565-2607, 2565-2608, 2565-2609, 2565-2610, 2565-2611, 2565-2612, 2565-2613, 2565-2614, 2565-2615, 2565-2616, 2565-2617, 2565-2618, 2565-2619, 2565-2620, 2565-2621, 2565-2622, 2565-2623, 2565-2624, 2565-2625, 2565-2626, 2565-2627, 2565-2628, 2565-2629, 2565-2630, 2565-2631, 2566-2583, 2566-2584, 2566-2585, 2566-2586, 2566-2587, 2566-2588, 2566-2589, 2566-2590, 2566-2591, 2566-2592, 2566-2593, 2566-2594, 2566-2595, 2566-2596, 2566-2597, 2566-2598, 2566-2599, 2566-2600, 2566-2601, 2566-2602, 2566-2603, 2566-2604, 2566-2605, 2566-2606, 2566-2607, 2566-2608, 2566-2609, 2566-2610, 2566-2611, 2566-2612, 2566-2613, 2566-2614, 2566-2615, 2566-2616, 2566-2617, 2566-2618, 2566-2619, 2566-2620, 2566-2621, 2566-2622, 2566-2623, 2566-2624, 2566-2625, 2566-2626, 2566-2627, 2566-2628, 2566-2629, 2566-2630, 2566-2631, 2567-2584, 2567-2585, 2567-2586, 2567-2587, 2567-2588, 2567-2589, 2567-2590, 2567-2591, 2567-2592, 2567-2593, 2567-2594, 2567-2595, 2567-2596, 2567-2597, 2567-2598, 2567-2599, 2567-2600, 2567-2601, 2567-2602, 2567-2603, 2567-2604, 2567-2605, 2567-2606, 2567-2607, 2567-2608, 2567-2609, 2567-2610, 2567-2611, 2567-2612, 2567-2613, 2567-2614, 2567-2615, 2567-2616, 2567-2617, 2567-2618, 2567-2619, 2567-2620, 2567-2621, 2567-2622, 2567-2623, 2567-2624, 2567-2625, 2567-2626, 2567-2627, 2567-2628, 2567-2629, 2567-2630, 2567-2631, 2568-2585, 2568-2586, 2568-2587, 2568-2588, 2568-2589, 2568-2590, 2568-2591, 2568-2592, 2568-2593, 2568-2594, 2568-2595, 2568-2596, 2568-2597, 2568-2598, 2568-2599, 2568-2600, 2568-2601, 2568-2602, 2568-2603, 2568-2604, 2568-2605, 2568-2606, 2568-2607, 2568-2608, 2568-2609, 2568-2610, 2568-2611, 2568-2612, 2568-2613, 2568-2614, 2568-2615, 2568-2616, 2568-2617, 2568-2618, 2568-2619, 2568-2620, 2568-2621, 2568-2622, 2568-2623, 2568-2624, 2568-2625, 2568-2626, 2568-2627, 2568-2628, 2568-2629, 2568-2630, 2568-2631, 2569-2586, 2569-2587, 2569-2588, 2569-2589, 2569-2590, 2569-2591, 2569-2592, 2569-2593, 2569-2594, 2569-2595, 2569-2596, 2569-2597, 2569-2598, 2569-2599, 2569-2600, 2569-2601, 2569-2602, 2569-2603, 2569-2604, 2569-2605, 2569-2606, 2569-2607, 2569-2608, 2569-2609, 2569-2610, 2569-2611, 2569-2612, 2569-2613, 2569-2614, 2569-2615, 2569-2616, 2569-2617, 2569-2618, 2569-2619, 2569-2620, 2569-2621, 2569-2622, 2569-2623, 2569-2624, 2569-2625, 2569-2626, 2569-2627, 2569-2628, 2569-2629, 2569-2630, 2569-

2631, 2569-2586, 2569-2587, 2569-2588, 2569-2589, 2569-2590, 2569-2591, 2569-2592, 2569-2593, 2569-2594, 2569-2595, 2569-2596, 2569-2597, 2569-2598, 2569-2599, 2569-2600, 2569-2601, 2569-2602, 2569-2603, 2569-2604, 2569-2605, 2569-2606, 2569-2607, 2569-2608, 2569-2609, 2569-2610, 2569-2611, 2569-2612, 2569-2613, 2569-2614, 2569-2615, 2569-2616, 2569-2617, 2569-2618, 2569-2619, 2569-2620, 2569-2621, 2569-2622, 2569-2623, 2569-2624, 2569-2625, 2569-2626, 2569-2627, 2569-2628, 2569-2629, 2569-2630, 2569-2631, 2571-2588, 2571-2589, 2571-2590, 2571-2591, 2571-2592, 2571-2593, 2571-2594, 2571-2595, 2571-2596, 2571-2597, 2571-2598, 2571-2599, 2571-2600, 2571-2601, 2571-2602, 2571-2603, 2571-2604, 2571-2605, 2571-2606, 2571-2607, 2571-2608, 2571-2609, 2571-2610, 2571-2611, 2571-2612, 2571-2613, 2571-2614, 2571-2615, 2571-2616, 2571-2617, 2571-2618, 2571-2619, 2571-2620, 2571-2621, 2571-2622, 2571-2623, 2571-2624, 2571-2625, 2571-2626, 2571-2627, 2571-2628, 2571-2629, 2571-2630, 2571-2631, 2572-2589, 2572-2590, 2572-2591, 2572-2592, 2572-2593, 2572-2594, 2572-2595, 2572-2596, 2572-2597, 2572-2598, 2572-2599, 2572-2600, 2572-2601, 2572-2602, 2572-2603, 2572-2604, 2572-2605, 2572-2606, 2572-2607, 2572-2608, 2572-2609, 2572-2610, 2572-2611, 2572-2612, 2572-2613, 2572-2614, 2572-2615, 2572-2616, 2572-2617, 2572-2618, 2572-2619, 2572-2620, 2572-2621, 2572-2622, 2572-2623, 2572-2624, 2572-2625, 2572-2626, 2572-2627, 2572-2628, 2572-2629, 2572-2630, 2572-2631, 2573-2590, 2573-2591, 2573-2592, 2573-2593, 2573-2594, 2573-2595, 2573-2596, 2573-2597, 2573-2598, 2573-2599, 2573-2600, 2573-2601, 2573-2602, 2573-2603, 2573-2604, 2573-2605, 2573-2606, 2573-2607, 2573-2608, 2573-2609, 2573-2610, 2573-2611, 2573-2612, 2573-2613, 2573-2614, 2573-2615, 2573-2616, 2573-2617, 2573-2618, 2573-2619, 2573-2620, 2573-2621, 2573-2622, 2573-2623, 2573-2624, 2573-2625, 2573-2626, 2573-2627, 2573-2628, 2573-2629, 2573-2630, 2573-2631, 2574-2591, 2574-2592, 2574-2593, 2574-2594, 2574-2595, 2574-2596, 2574-2597, 2574-2598, 2574-2599, 2574-2600, 2574-2601, 2574-2602, 2574-2603, 2574-2604, 2574-2605, 2574-2606, 2574-2607, 2574-2608, 2574-2609, 2574-2610, 2574-2611, 2574-2612, 2574-2613, 2574-2614, 2574-2615, 2574-2616, 2574-2617, 2574-2618, 2574-2619, 2574-2620, 2574-2621, 2574-2622, 2574-2623, 2574-2624, 2574-2625, 2574-2626, 2574-2627, 2574-2628, 2574-2629, 2574-2630, 2574-2631, 2575-2592, 2575-2593, 2575-2594, 2575-2595, 2575-2596, 2575-2597, 2575-2598, 2575-2599, 2575-2600, 2575-2601, 2575-2602, 2575-2603, 2575-2604, 2575-2605, 2575-2606, 2575-2607, 2575-2608, 2575-2609, 2575-2610, 2575-2611, 2575-2612, 2575-2613, 2575-2614, 2575-2615, 2575-2616, 2575-2617, 2575-2618, 2575-2619, 2575-2620, 2575-2621, 2575-2622, 2575-2623, 2575-2624, 2575-2625, 2575-2626, 2575-2627, 2575-2628, 2575-2629, 2575-2630, 2575-2631, 2576-2593, 2576-2594, 2576-2595, 2576-2596, 2576-2597, 2576-2598, 2576-2599, 2576-2600, 2576-2601, 2576-2602, 2576-2603, 2576-2604, 2576-2605, 2576-2606, 2576-2607, 2576-2608, 2576-2609, 2576-2610, 2576-2611, 2576-2612, 2576-2613, 2576-2614, 2576-2615, 2576-

2616, 2576-2617, 2576-2618, 2576-2619, 2576-2620, 2576-2621, 2576-2622, 2576-2623, 2576-2624, 2576-2625, 2576-2626, 2576-2627, 2576-2628, 2576-2629, 2576-2630, 2576-2631, 2577-2594, 2577-2595, 2577-2596, 2577-2597, 2577-2598, 2577-2599, 2577-2600, 2577-2601, 2577-2602, 2577-2603, 2577-2604, 2577-2605, 2577-2606, 2577-2607, 2577-2608, 2577-2609, 2577-2610, 2577-2611, 2577-2612, 2577-2613, 2577-2614, 2577-2615, 2577-2616, 2577-2617, 2577-2618, 2577-2619, 2577-2620, 2577-2621, 2577-2622, 2577-2623, 2577-2624, 2577-2625, 2577-2626, 2577-2627, 2577-2628, 2577-2629, 2577-2630, 2577-2631, 2578-2597, 2578-2598, 2578-2599, 2578-2600, 2578-2601, 2578-2602, 2578-2603, 2578-2604, 2578-2605, 2578-2606, 2578-2607, 2578-2608, 2578-2609, 2578-2610, 2578-2611, 2578-2612, 2578-2613, 2578-2614, 2578-2615, 2578-2616, 2578-2617, 2578-2618, 2578-2619, 2578-2620, 2578-2621, 2578-2622, 2578-2623, 2578-2624, 2578-2625, 2578-2626, 2578-2627, 2578-2628, 2578-2629, 2578-2630, 2578-2631, 2579-2598, 2579-2599, 2579-2600, 2579-2601, 2579-2602, 2579-2603, 2579-2604, 2579-2605, 2579-2606, 2579-2607, 2579-2608, 2579-2609, 2579-2610, 2579-2611, 2579-2612, 2579-2613, 2579-2614, 2579-2615, 2579-2616, 2579-2617, 2579-2618, 2579-2619, 2579-2620, 2579-2621, 2579-2622, 2579-2623, 2579-2624, 2579-2625, 2579-2626, 2579-2627, 2579-2628, 2579-2629, 2579-2630, 2579-2631, 2580-2598, 2580-2599, 2580-2600, 2580-2601, 2580-2602, 2580-2603, 2580-2604, 2580-2605, 2580-2606, 2580-2607, 2580-2608, 2580-2609, 2580-2610, 2580-2611, 2580-2612, 2580-2613, 2580-2614, 2580-2615, 2580-2616, 2580-2617, 2580-2618, 2580-2619, 2580-2620, 2580-2621, 2580-2622, 2580-2623, 2580-2624, 2580-2625, 2580-2626, 2580-2627, 2580-2628, 2580-2629, 2580-2630, 2580-2631, 2581-2597, 2581-2598, 2581-2599, 2581-2600, 2581-2601, 2581-2602, 2581-2603, 2581-2604, 2581-2605, 2581-2606, 2581-2607, 2581-2608, 2581-2609, 2581-2610, 2581-2611, 2581-2612, 2581-2613, 2581-2614, 2581-2615, 2581-2616, 2581-2617, 2581-2618, 2581-2619, 2581-2620, 2581-2621, 2581-2622, 2581-2623, 2581-2624, 2581-2625, 2581-2626, 2581-2627, 2581-2628, 2581-2629, 2581-2630, 2581-2631, 2582-2600, 2582-2601, 2582-2602, 2582-2603, 2582-2604, 2582-2605, 2582-2606, 2582-2607, 2582-2608, 2582-2609, 2582-2610, 2582-2611, 2582-2612, 2582-2613, 2582-2614, 2582-2615, 2582-2616, 2582-2617, 2582-2618, 2582-2619, 2582-2620, 2582-2621, 2582-2622, 2582-2623, 2582-2624, 2582-2625, 2582-2626, 2582-2627, 2582-2628, 2582-2629, 2582-2630, 2582-2631, 2583-2601, 2583-2602, 2583-2603, 2583-2604, 2583-2605, 2583-2606, 2583-2607, 2583-2608, 2583-2609, 2583-2610, 2583-2611, 2583-2612, 2583-2613, 2583-2614, 2583-2615, 2583-2616, 2583-2617, 2583-2618, 2583-2619, 2583-2620, 2583-2621, 2583-2622, 2583-2623, 2583-2624, 2583-2625, 2583-2626, 2583-2627, 2583-2628, 2583-2629, 2583-2630, 2583-2631, 2585-2603, 2585-2604, 2585-2605, 2585-2606, 2585-2607, 2585-2608, 2585-2609, 2585-2610, 2585-2611, 2585-2612, 2585-2613, 2585-2614, 2585-2615, 2585-2616, 2585-2617, 2585-2618, 2585-2619, 2585-2620, 2585-2621, 2585-2622, 2585-2623, 2585-2624, 2585-2625, 2585-2626, 2585-2627, 2585-

2628, 2585-2629, 2585-2630, 2585-2631, 2586-2604, 2586-2605, 2586-2606, 2586-2607, 2586-2608, 2586-2609, 2586-2610, 2586-2611, 2586-2612, 2586-2613, 2586-2614, 2586-2615, 2586-2616, 2586-2617, 2586-2618, 2586-2619, 2586-2620, 2586-2621, 2586-2622, 2586-2623, 2586-2624, 2586-2625, 2586-2626, 2586-2627, 2586-2628, 2586-2629, 2586-2630, 2586-2631, 2587-2605, 2587-2606, 2587-2607, 2587-2608, 2587-2609, 2587-2610, 2587-2611, 2587-2612, 2587-2613, 2587-2614, 2587-2615, 2587-2616, 2587-2617, 2587-2618, 2587-2619, 2587-2620, 2587-2621, 2587-2622, 2587-2623, 2587-2624, 2587-2625, 2587-2626, 2587-2627, 2587-2628, 2587-2629, 2587-2630, 2587-2631, 2588-2606, 2588-2607, 2588-2608, 2588-2609, 2588-2610, 2588-2611, 2588-2612, 2588-2613, 2588-2614, 2588-2615, 2588-2616, 2588-2617, 2588-2618, 2588-2619, 2588-2620, 2588-2621, 2588-2622, 2588-2623, 2588-2624, 2588-2625, 2588-2626, 2588-2627, 2588-2628, 2588-2629, 2588-2630, 2588-2631, 2589-2607, 2589-2608, 2589-2609, 2589-2610, 2589-2611, 2589-2612, 2589-2613, 2589-2614, 2589-2615, 2589-2616, 2589-2617, 2589-2618, 2589-2619, 2589-2620, 2589-2621, 2589-2622, 2589-2623, 2589-2624, 2589-2625, 2589-2626, 2589-2627, 2589-2628, 2589-2629, 2589-2630, 2589-2631, 2590-2606, 2590-2607, 2590-2608, 2590-2609, 2590-2610, 2590-2611, 2590-2612, 2590-2613, 2590-2614, 2590-2615, 2590-2616, 2590-2617, 2590-2618, 2590-2619, 2590-2620, 2590-2621, 2590-2622, 2590-2623, 2590-2624, 2590-2625, 2590-2626, 2590-2627, 2590-2628, 2590-2629, 2590-2630, 2590-2631, 2591-2610, 2591-2611, 2591-2612, 2591-2613, 2591-2614, 2591-2615, 2591-2616, 2591-2617, 2591-2618, 2591-2619, 2591-2620, 2591-2621, 2591-2622, 2591-2623, 2591-2624, 2591-2625, 2591-2626, 2591-2627, 2591-2628, 2591-2629, 2591-2630, 2591-2631, 2592-2611, 2592-2612, 2592-2613, 2592-2614, 2592-2615, 2592-2616, 2592-2617, 2592-2618, 2592-2619, 2592-2620, 2592-2621, 2592-2622, 2592-2623, 2592-2624, 2592-2625, 2592-2626, 2592-2627, 2592-2628, 2592-2629, 2592-2630, 2592-2631, 2593-2608, 2593-2612, 2593-2613, 2593-2614, 2593-2615, 2593-2616, 2593-2617, 2593-2618, 2593-2619, 2593-2620, 2593-2621, 2593-2622, 2593-2623, 2593-2624, 2593-2625, 2593-2626, 2593-2627, 2593-2628, 2593-2629, 2593-2630, 2593-2631, 2594-2612, 2594-2613, 2594-2614, 2594-2615, 2594-2616, 2594-2617, 2594-2618, 2594-2619, 2594-2620, 2594-2621, 2594-2622, 2594-2623, 2594-2624, 2594-2625, 2594-2626, 2594-2627, 2594-2628, 2594-2629, 2594-2630, 2594-2631, 2595-2611, 2595-2612, 2595-2613, 2595-2614, 2595-2615, 2595-2616, 2595-2617, 2595-2618, 2595-2619, 2595-2620, 2595-2621, 2595-2622, 2595-2623, 2595-2624, 2595-2625, 2595-2626, 2595-2627, 2595-2628, 2595-2629, 2595-2630, 2595-2631, 2596-2614, 2596-2615, 2596-2616, 2596-2617, 2596-2618, 2596-2619, 2596-2620, 2596-2621, 2596-2622, 2596-2623, 2596-2624, 2596-2625, 2596-2626, 2596-2627, 2596-2628, 2596-2629, 2596-2630, 2596-2631, 2597-2612, 2597-2613, 2597-2614, 2597-2615, 2597-2616, 2597-2617, 2597-2618, 2597-2619, 2597-2620, 2597-2621, 2597-2622, 2597-2623, 2597-2624, 2597-2625, 2597-2626, 2597-2627, 2597-2628, 2597-2629, 2597-2630, 2597-2631, 2598-2613, 2598-

2614, 2598-2615, 2598-2616, 2598-2617, 2598-2618, 2598-2619, 2598-2620, 2598-2621, 2598-2622, 2598-2623, 2598-2624, 2598-2625, 2598-2626, 2598-2627, 2598-2628, 2598-2629, 2598-2630, 2598-2631, 2599-2614, 2599-2615, 2599-2616, 2599-2617, 2599-2618, 2599-2619, 2599-2620, 2599-2621, 2599-2622, 2599-2623, 2599-2624, 2599-2625, 2599-2626, 2599-2627, 2599-2628, 2599-2629, 2599-2630, 2599-2631, 2600-2615, 2600-2616, 2600-2617, 2600-2618, 2600-2619, 2600-2620, 2600-2621, 2600-2622, 2600-2623, 2600-2624, 2600-2625, 2600-2626, 2600-2627, 2600-2628, 2600-2629, 2600-2630, 2600-2631, 2601-2616, 2601-2617, 2601-2618, 2601-2619, 2601-2620, 2601-2621, 2601-2622, 2601-2623, 2601-2624, 2601-2625, 2601-2626, 2601-2627, 2601-2628, 2601-2629, 2601-2630, 2601-2631, 2602-2618, 2602-2619, 2602-2620, 2602-2621, 2602-2622, 2602-2623, 2602-2624, 2602-2625, 2602-2626, 2602-2627, 2602-2628, 2602-2629, 2602-2630, 2602-2631, 2603-2620, 2603-2621, 2603-2622, 2603-2623, 2603-2624, 2603-2625, 2603-2626, 2603-2627, 2603-2628, 2603-2629, 2603-2630, 2603-2631, 2604-2619, 2604-2620, 2604-2621, 2604-2622, 2604-2623, 2604-2624, 2604-2625, 2604-2626, 2604-2627, 2604-2628, 2604-2629, 2604-2630, 2604-2631, 2605-2620, 2605-2621, 2605-2622, 2605-2623, 2605-2624, 2605-2625, 2605-2626, 2605-2627, 2605-2628, 2605-2629, 2605-2630, 2605-2631, 2606-2621, 2606-2622, 2606-2623, 2606-2624, 2606-2625, 2606-2626, 2606-2627, 2606-2628, 2606-2629, 2606-2630, 2606-2631, 2607-2622, 2607-2623, 2607-2624, 2607-2625, 2607-2626, 2607-2627, 2607-2628, 2607-2629, 2607-2630, 2607-2631, 2608-2623, 2608-2624, 2608-2625, 2608-2626, 2608-2627, 2608-2628, 2608-2629, 2608-2630, 2608-2631, 2609-2624, 2609-2625, 2609-2626, 2609-2627, 2609-2628, 2609-2629, 2609-2630, 2609-2631, 2610-2625, 2610-2626, 2610-2627, 2610-2628, 2610-2629, 2610-2630, 2610-2631, 2611-2626, 2611-2627, 2611-2628, 2611-2629, 2611-2630, 2611-2631, 2612-2627, 2612-2628, 2612-2629, 2612-2630, 2612-2631, 2613-2628, 2613-2629, 2613-2630, 2613-2631, 2614-2629, 2614-2630, 2614-2631, 2615-2630, 2615-2631 или 2616-2631 нуклеиновой кислоты CFB, которая последовательность нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 1, при этом указанная последовательность нуклеотидных оснований указанного модифицированного олигонуклеотида комплементарна SEQ ID NO: 1.

8. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, которые комплементарны в нуклеотидам в пределах положений 2193-2212, 2195-2210, 2457-2476, 2571-2590, 2584-2603, 2588-2607, 2592-2611, 2594-2613, 2597-2616, 2600-2619 или 2596-2611 последовательности SEQ ID NO: 1

9. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит любую из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598.
10. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая состоит из любой из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598.
11. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит по меньшей мере 8 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.
12. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит по меньшей мере 9 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.
13. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.
14. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит по меньшей мере 11 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.
15. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит по меньшей мере 12 смежных нуклеотидных оснований любой из последовательностей нуклеотидных оснований SEQ ID NO: 6-808.
16. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований,

которая содержит последовательность нуклеотидных оснований любой из SEQ ID NO: 6-808.

17. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, который состоит из последовательности нуклеотидных оснований любой из SEQ ID NO: 6-808.

18. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит часть из по меньшей мере 8 нуклеотидных оснований любой из SEQ ID NO: 84, 238, 239, 317, 412, 413, 420, 421, 426, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 442, 443, 444, 445, 446, 448, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 464, 465, 472, 473, 514, 515, 542, 543, 544, 545, 546, 551, 553, 555, 556, 599, 600, 601, 602, 610, 616, 617, 618, 662, 666, 670, 676, 677, 678, 688, 689, 713, 723, 729, 730, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 755, 756, 768, 783, 793, 833 и 867.

19. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая содержит любую из SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453, 455, 549 и 598, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов,

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом, и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит модифицированный сахар.

20. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая состоит из последовательности, представленной в SEQ ID NO: 198, 228, 237, 440, 444, 448, 450, 453 или 455, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из пяти связанных нуклеозидов,

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом, при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит 2'-О-

метоксиэтил-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

21. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая состоит из последовательности, представленной в SEQ ID NO: 598, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом; при этом указанный сегмент 5'-крыло содержит 2'-О-метоксиэтил-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар и сEt-сахар в 5'-3'-направлении; при этом указанный сегмент 3'-крыло содержит сEt-сахар, сEt-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в 5'-3'-направлении; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

22. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеотидных оснований, которая состоит из последовательности, представленной в SEQ ID NO: 549, при этом указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыло, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом указанный гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом; при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что указанный олигонуклеотид по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарен SEQ ID NO: 1 или 2.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что указанный модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную

межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар или по меньшей мере одно модифицированное нуклеотидное основание.

25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что указанная модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

26. Соединение по п. 24 или 25, отличающееся тем, что указанный модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что указанный бициклический сахар выбран из группы, состоящей из: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); и 4'-CH(CH₃)-O-2' (сEt).

28. Соединение по п. 24 или 25, отличающееся тем, что указанный модифицированный сахар представляет собой 2'-О-метоксиэтил.

29. Соединение по любому из пп. 24-28, отличающееся тем, что указанное модифицированное нуклеотидное основание представляет собой 5-метилцитозин.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что указанный модифицированный олигонуклеотид содержит:

- (a) гэлп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;
- (b) сегмент 5'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов; и
- (c) сегмент 3'-крыло, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом указанный гэлп-сегмент непосредственно примыкает и расположен между 5'-сегментом-крылом и 3'-сегментом-крылом, и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента-крыла содержит модифицированный сахар.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что указанное соединение является одноцепочечным.

32. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что указанное соединение является двухцепочечным.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что указанное соединение содержит рибонуклеотиды.
34. Соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что указанное соединение содержит дезоксирибонуклеотиды.
35. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что указанный модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.
36. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что указанный модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов.
37. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что указанный модифицированный олигонуклеотид состоит из 15-30 связанных нуклеозидов.
38. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-37 или его соль и фармацевтически приемлемый носитель.
39. Способ лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, у субъекта, включающий введение указанному субъекту специфичного ингибитора фактора В комплемента (CFB), что обеспечивает лечение, предотвращение или облегчение указанного заболевания.
40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанный альтернативный путь активации комплемента активирован на уровне больше нормального.
41. Способ по п. 39 или 40, отличающийся тем, что указанный ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB.
42. Способ по любому из пп. 39-41, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой дегенерацию желтого пятна.
43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что указанная дегенерация желтого пятна представляет собой возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD).

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что указанная AMD представляет собой влажную форму AMD.
45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанная AMD представляет собой сухую форму AMD.
46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что указанная сухая форма AMD представляет собой географическую атрофию.
47. Способ по любому из пп. 39-41, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой заболевание почек.
48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное заболевание почек представляет собой волчаночный нефрит.
49. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное заболевание почек представляет собой системную красную волчанку (SLE).
50. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное заболевание почек представляет собой болезнь плотного осадка (DDD).
51. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное заболевание почек представляет собой С3-гломерулонефрит (С3GN).
52. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное заболевание почек представляет собой CFHR5-нефропатию.
53. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанное заболевание почек представляет собой атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS).
54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что aHUS характеризуется тромботической микроангиопатией.
55. Способ по любому из пп. 47-54, отличающийся тем, что указанное заболевание почек связано с отложениями С3.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что указанное заболевание почек связано с отложениями С3 в клубочке.
57. Способ по любому из пп. 47-56, отличающийся тем, что указанное заболевание почек связано с уровнями циркулирующего С3, которые меньше нормальных.
58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что указанные уровни циркулирующего С3 представляют собой уровни С3 в сыворотке или плазме.
59. Способ по любому из пп. 41-46, отличающийся тем, что введение указанного антисмыслового соединения снижает или ингибирует накопление уровней С3 в глазу.
60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что указанные уровни С3 представляют собой уровни белка С3.
61. Способ по любому из пп. 41-46, отличающийся тем, что введение указанного антисмыслового соединения снижает уровень отложений С3 в глазу или ингибирует накопление отложений С3 в глазу.
62. Способ по любому из пп. 59-61, отличающийся тем, что указанное антисмысловое соединение вводят субъекту парентерально.
63. Способ по любому из пп. 47-58, отличающийся тем, что введение указанного антисмыслового соединения снижает или ингибирует накопление уровней С3 в почке.
64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что указанные уровни С3 представляют собой уровни белка С3.
65. Способ по п. 63 или 64, отличающийся тем, что введение указанного антисмыслового соединения снижает уровень отложений С3 в почке или ингибирует накопление отложений С3 в почке.
66. Способ по любому из пп. 63-65, отличающийся тем, что указанные уровни С3 в почке представляют собой уровни С3 в клубочке.

67. Способ по любому из пп. 63-66, отличающийся тем, что указанное антисмысловое соединение вводят субъекту парентерально.
68. Способ по любому из пп. 39-67, отличающийся тем, что у субъекта определяют наличие или риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента.
69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что указанное определение включает детектирование уровней комплемента или уровней мембраноатакующего комплекса в сыворотке указанного субъекта.
70. Способ по п. 68, отличающийся тем, что указанное определение включает выполнение генетического теста на предмет генных мутаций факторов комплемента, связанных с указанным заболеванием.
71. Способ ингибирования экспрессии фактора В комплемента (CFB) у субъекта, который страдает от или который имеет риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включающий введение указанному субъекту ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB), что приводит к ингибированию экспрессии CFB у указанного субъекта.
72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что указанный альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне больше нормального.
73. Способ по п. 71 или 72, отличающийся тем, что введение указанного ингибитора позволяет ингибировать экспрессию CFB в глазу.
74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанный субъект который страдает от или имеет риск развития возрастной дегенерации желтого пятна (AMD).
75. Способ по п. 71 или 72, отличающийся тем, что введение указанного ингибитора позволяет ингибировать экспрессию CFB в почке.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что введение указанного ингибитора позволяет ингибировать экспрессию CFB в клубочке.

77. Способ по п. 75 или 76, отличающийся тем, что указанный субъект который страдает от или у которого присутствует риск развития волчаночного нефрита, болезни плотного осадка (DDD), C3-гломерулонефрита (C3GN), CFHR5-нефропатии или атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), или любой комбинации указанных заболеваний.

78. Способ уменьшения или ингибирования накопления отложений C3 в глазу субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включающий введение указанному субъекту ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB), что приводит к уменьшению или ингибированию накопления отложений C3 в глазу субъекта.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне больше нормального.

80. Способ по п. 78 или 79, отличающийся тем, что указанный субъект страдает от или у которого присутствует риск развития возрастной дегенерации желтого пятна (AMD).

81. Способ уменьшения или ингибирования накопления отложений C3 в почке субъекта, который страдает от или у которого присутствует риск развития заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента, включающий введение указанному субъекту ингибитора, специфичного в отношении фактора В комплемента (CFB), что приводит к уменьшению или ингибированию накопления отложений C3 в почке указанного субъекта.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне больше нормального.

83. Способ по п. 81 или 82, отличающийся тем, что указанный субъект страдает от или у него присутствует риск развития волчаночного нефрита, болезни плотного осадка (DDD),

С3-гломерулонефрита (С3GN), CFHR5-нефропатии или атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), или любой комбинации указанных заболеваний .

84. Способ по любому из пп. 71-83, отличающийся тем, что указанный ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что указанное антисмысловое соединение вводят субъекту парентерально.

86. Способ по любому из пп. 39-85, отличающийся тем, что указанный ингибитор или антисмысловое соединение представляет собой соединение по любому из пп. 1-37 или композицию по п. 38.

87. Применение соединения, содержащего ингибитор, специфичный в отношении фактора В комплемента (CFB), для лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента.

88. Применение по п. 87, отличающееся тем, что указанный альтернативный путь активации комплемента активируется на уровне больше нормального.

89. Применение по п. 87 или 88, отличающееся тем, что указанное заболевание представляет собой дегенерацию желтого пятна.

90. Применение по п. 89, отличающееся тем, что указанная дегенерация желтого пятна представляет собой возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD).

91. Применение по п. 87 или 88, отличающееся тем, что указанное заболевание представляет собой заболевание почек.

92. Применение по п. 91, отличающееся тем, что указанное заболевание почек представляет собой волчаночный нефрит, болезнь плотного осадка (DDD), С3-гломерулонефрит (С3GN), CFHR5-нефропатию или атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), или любую комбинацию указанных заболеваний.

93. Применение по любому из пп. 87-92, отличающееся тем, что указанный ингибитор представляет собой антисмысловое соединение, нацеленное на CFB.

94. Применение по любому из пп. 87-93, отличающееся тем, что указанный ингибитор или антисмысловое соединение представляет собой соединение по любому из пп. 1-37 или композицию по п. 38.