

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201692274 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.06.30

(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.05.12

(54) ОЛИГОМЕРЫ И ОЛИГОМЕРНЫЕ КОНЬЮГАТЫ

(31) 1408623.5

(32) 2014.05.15

(33) GB

(86) PCT/EP2015/060402

(87) WO 2015/173208 2015.11.19

(88) 2016.02.18

(71) Заявитель:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Яванбакхт Хассан (CH), Линдов
Мортен, Оттосен Сёрен (DK)

(74) Представитель:
Хмара М.В., Новоселова С.В.,
Дощечкина В.В., Липатова И.И.,
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к олигомерному конъюгату для применения при лечении вирусного заболевания. Олигомерный конъюгат содержит а) олигомер, способный модулировать последовательность-мишень в HBx и/или HBsAg вируса гепатита В (HBV) для лечения упомянутого вирусного заболевания; и б) компонент-носитель, способный доставлять олигомер в печень, который связан, предпочтительно конъюгирован, с олигомером.

A1

201692274

201692274

A1

ОЛИГОМЕРЫ И ОЛИГОМЕРНЫЕ КОНЪЮГАТЫ

Область техники

Изобретение относится к области олигомерных лекарственных средств, и в частности к олигомерам и олигомерным конъюгатам, нацеленным на вирус гепатита В (HBV). В частности изобретение относится к области терапевтических олигомерных конъюгатов, где антисмысловые олигонуклеотиды прикреплены к компоненту-носителю. В определенных аспектах изобретение относится к области терапевтических олигомерных конъюгатов, где антисмысловые олигонуклеотиды, ковалентно прикреплены к компоненту-носителю за счет физиологически лабильных линкеров.

В частности настоящее изобретение относится к олигомерам, в частности к терапевтическим олигомерным конъюгатам, например, настоящее изобретение относится к олигомерам, в частности терапевтическим олигомерным конъюгатам, нацеленным на мРНК HBV в клетке, что приводит к лечению вирусных заболеваний.

Предшествующий уровень техники

Разрабатываются молекулярные стратегии для модулирования нежелательной генной экспрессии, которая или напрямую вызывает, участвует в, или ухудшает состояние заболевания. Одна такая стратегия предусматривает ингибирование генной экспрессии при помощи олигонуклеотидов, последовательность которых комплементарна матричной РНК вредного целевого гена. Цепь матричной РНК представляет собой копию кодирующей цепи ДНК и поэтому, как и цепь ДНК, называется смысловой цепью. Олигонуклеотиды, которые гибридизуются со смысловой цепью, называют антисмысловыми олигонуклеотидами. Связывание данных цепей с мРНК интерферирует процесс трансляции и, следовательно, генную экспрессию.

Определенные соединения на основе нуклеотидов используют в различных терапевтических применениях. В частности исследуют различные олигонуклеотиды, включая одноцепочечные и двуцепочечные олигонуклеотиды и аналоги. Для того чтобы быть полезными в применениях *in vivo*, олигонуклеотиды должны обладать множеством свойств, включая способность проникать через мембрану, обладать хорошей устойчивостью к вне- и внутриклеточным нуклеазам, высокой аффинностью и специфичностью к мишени и предпочтительно обладать способностью рекрутировать (привлекать) эндогенные ферменты, такие как РНКазу H, РНКазу III, РНКазу L и т.д.

Фундаментальным свойством олигонуклеотидов, которое лежит в основе многих их терапевтических применений, является их способность распознавать и специфично гибридизоваться с комплементарными одноцепочечными нуклеиновыми кислотами за счет или водородного связывания по Уотсону-Крику (А-Т и G-C) или других схем водородного связывания, таких как Хугстиновское/обратное Хугстиновское связывание. Аффинность и специфичность представляют собой свойства, обычно служащие для характеристики гибридизационных характеристик конкретного олигонуклеотида. Аффинность представляет собой меру силы связывания олигонуклеотида с его комплементарной мишенью (выражается как термостабильность дуплета (T_m)). Каждое нуклеиновое основание в дуплете увеличивает термостабильность и таким образом увеличивает аффинность с увеличением размера (числа нуклеотидов) олигонуклеотида. Специфичность представляет собой меру способности олигонуклеотида к распознаванию между полностью комплементарной и несовпадающей (не полностью комплементарной) последовательностью-мишенью.

Известно применение модифицированных нуклеиновых кислот для улучшения, например, стабилизации олигонуклеотидов, в частности химерных олигонуклеотидов, таких как в случае, когда 1 или более модифицированный нуклеотид присутствуют в любом или обоих участках крыла. Примеры модификаций включают звенья 2'-О-алкил-РНК, звенья 2'-амино-ДНК, звенья 2'-фтор-ДНК, звенья LNA (Locked nucleic acid, закрытая нуклеиновая кислота), звенья арабинонуклеиновой кислоты (ANA), звенья 2'-фтор-ANA, звенья HNA, звенья INA (интеркалирующая нуклеиновая кислота - Christensen, 2002. Nucl. Acids. Res. 2002 30: 4918-4925, включенная в данный документ посредством ссылки), звенья 2'МОЕ, ENA (этиленнуклеиновая кислота), UNA (незакрытая нуклеиновая кислота, Fluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039), трициклоДНК (R. Steffens & C. J. Leumann, J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 11548-49), cET-LNA (приведена в данном документе), и LNA. Фигура 4 представляет изображения некоторых данных аналогов.

Конкретная эффективная модифицированная нуклеиновая кислота представляет собой закрытую нуклеиновую кислоту (LNA). LNA описаны в области техники, например, см. Международную заявку на патент WO 99/14226; P. Nielsen et al., J. Chem. Soc., PerkinTrans. 1, 1997, 3423; P. Nielsen et al., Chem. Commun., 1997, 9, 825; N. K. Christensen et al., J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 5458; A. A. Koshkin et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 2778; A. A. Koshkin et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13252-53; Kumar et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; и S. Obika et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 515. Интересно, включение звеньев LNA,

содержащих 2'-O,4'-C-метиленовый мостик в последовательность олигонуклеотида приводит к беспрецедентному улучшению стабильности гибридизации модифицированного нуклеотида (см. выше и, например, S. K. Singh et al., Chem. Commun, 1998, 455). Олигонуклеотиды, содержащие звенья (LNA) с 2'-O,4'-C-метиленовым мостиком (и также соответствующим 2'-тио-LNA (тио-LNA), 2'-HN-LNA (амино-LNA), и 2'-N(R)-LNA (амино-R-LNA) аналог, формируют дуплеты с комплементарными ДНК и РНК с термостабильностями, ранее не описанными для олигонуклеотидов с модифицированными би- и трициклическими нуклеозидами. Повышение в T_m на модификацию варьирует от +3 до +11°C, и более того, селективность также улучшена. Ни один другой аналог ДНК не показывает воспроизводимо такую высокую аффинность в отношении нуклеиновых кислот.

В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к терапии вируса гепатита В (HBV). Гепатит В представляет собой вирусное заболевание, вызванное вирусом гепатита В (HBV). Оно передается парентерально через контаминированный материал, такой как кровь или продукты с кровью, контаминированные иглы, половым путем или вертикально от инфицированных или матерей-носителей к их плоду. В таких регионах мира, где распространена вертикальная передача заболевания в раннем возрасте, это приводит к высокому проценту инфицированных индивидуумов, становящихся хроническими носителями гепатита В. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения более 2 миллиардов людей инфицировано во всем мире, приблизительно 4 миллиона острых случаев в год, 1 миллион смертельных случаев в год, и 350-400 миллионов хронических носителей. Приблизительно 25% носителей умирает от хронического гепатита, цирроза или рака печени и приблизительно 75% хронических носителей является азиатами. Вирус гепатита В является вторым по значимости канцерогеном после табака, вызывая 60% - 80% всех первичных раков печени. HBV является в 100 раз более контагиозным, чем HIV.

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой оболочечный, двуцепочечный ДНК вирус. Компактный 3,2 т.п.н. геном HBV состоит из четырех перекрывающихся открытых рамок считывания (ORF), которые кодируют кор, полимеразу (Pol), оболочку и X-белки. ORF Pol является наиболее длинной, и ORF оболочки локализована внутри нее, в тоже время ORF X и кора перекрываются с ORF Pol.

Жизненный цикл HBV включает два важных события: 1) образование закрытой кольцевой ДНК (cccDNA) из релаксированной кольцевой ДНК (rcДНК), и 2) обратную транскрипцию прегеномной РНК (pgRNA) для получения rcДНК. Перед инфицированием хозяйских клеток геном HBV существует внутри вириона в виде

гсДНК. Определено, что вирионы HBV способны проникать в хозяйские клетки посредством неспецифического связывания с негативно заряженными протеогликанами присутствующими на поверхности человеческих гепатоцитов и через специфическое связывание HBV поверхностных антигенов (HBVsAg). Когда вирион проникает в клетку, вирусные коры и инкапсулированная гсДНК транспортируются хозяйскими факторами, при помощи сигнала ядерной локализации в ядро через рецепторы ядерного транспорта $\text{Imp}\beta/\text{Imp}\alpha$. Внутри ядра хозяйские ферменты репарации ДНК переводят гсДНК в сссДНК. сссДНК действует в качестве матрицы для всех вирусных мРНК и соответственно ответственна за персистенцию HBV у инфицированных индивидуумов. Транскрипты, получаемые с сссДНК группируют на две категории; ргРНК и субгеномную РНК. Субгеномные транскрипты кодируют три белка оболочки (L, M и S) и X белок, и ргРНК кодирует белки преко́ра, ко́ра и Pol. Ингибирование генной экспрессии HBV или РНК синтез HBV приводит к ингибированию вирусной репликации HBV и продукции антигенов. Например, IFN- α показал ингибирование репликации HBV и продукции вирусной HBsAg за счет снижения транскрипции прегеномной РНК (ргРНК) и субгеномной РНК с циклической ковалентно замкнутой ДНК (сссДНК) микрохромосомы HBV. Все вирусные мРНК HBV экипируются и полиаденилируются, а затем экспортируются в цитоплазму для трансляции. В цитоплазме инициируется сборка новых вирионов и образующаяся ргРНК упаковывается при помощи вирусной Pol, так что может начаться обратная транскрипция ргРНК, через промежуточное соединение одноцепочечную ДНК, в гсДНК. Зрелые нуклеокапсиды, содержащие гсДНК покрываются клеточными липидами и вирусными белками L, M и S, и затем инфекционные частицы HBV высвобождаются посредством отпочковывания от внутриклеточной мембраны. Интересно, что неинфекционные частицы также продуцируются в более превосходящем числе чем инфекционные вирионы. Данные пустые покрытые частицы (L, M и S), рассматривают в качестве субвирусных частиц. Важно, поскольку субвирусные частицы обладают такими же белками оболочки, как и инфекционные частицы, можно предположить, что они служат ложной целью для иммунной системы хозяина и их применяют в качестве вакцины против HBV. Белки оболочки S, M и L экспрессируются с одной ORF, которая содержит три различных стартовых кодона. Все три белка имеют 226 а/к последовательность, S-домен на их С-терминальном конце. M и L имеют дополнительные пре-S-домены, Pre-S2 и Pre-S2 и Pre-S1, соответственно. Однако существует S-домен, который имеет эпитоп HBsAg.

Вирусные инфекции гепатита В являются постоянной медицинской проблемой, т.к. подобно любому быстро реплицирующемуся инфекционному агенту, возникают постоянные мутации, которые помогают субпопуляциям HBV становиться резистентными к существующим лекарственным средствам. В настоящее время терапии для хронической инфекции HBV, рекомендуемые Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (EASL), включают интерферон альфа (INFα), пегилированный интерферон альфа-2а (Peg-INFN2a), энтекавир и тенофовир. Однако обычная терапия интерфероном составляет 48-недель и приводит к серьезными неприятным побочным эффектам, и спустя 24 недели после прекращения лечения сероконверсия HBeAg составляет от 27 до 36%. Сероконверсия HBsAg является даже меньшей: только у 3%, наблюдаемых непосредственно после прекращения лечения, повышается до 12% спустя 5 лет.

Секреция противовирусных цитокинов гепатоцитами и/или внутрипеченочными иммунными клетками в ответ на инфекцию играет центральную роль в очистке инфицированной печени от вируса. Однако хронически инфицированные пациенты проявляют лишь слабый иммунный ответ из-за различных стратегий избегания, адаптированных вирусом для противодействия системам распознавания хозяйских клеток и последующим противовирусным ответам.

Многие наблюдения показывают, что некоторые вирусные белки HBV могут противодействовать первичному ответу хозяйских клеток посредством интерференции сигнальных систем распознавания вируса и последующей интерферонной (IFN) противовирусной активности. Наряду с этим, избыточная секреция пустых субвирусных частиц HBV (SVP, HBsAg) может участвовать в поддержании иммунологически толерантного состояния, наблюдаемого у хронически инфицированных пациентов (CHB). В частности SVP могут усиливать отсутствие антигенной презентации дендритными клетками вместе с утратой HBV-специфической иммунной активации Т-клеток, позволяя вирусу персистировать. Количественная оценка HBsAg является важным биологическим маркером для предсказания исхода инфекции; однако достижение сероконверсии HBsAg редко наблюдается у хронически инфицированных пациентов. Снижение SVP и HBsAg нагрузки предполагается как путь восстановления противовирусной иммунной функции, и таким образом сероконверсия в HBsAg-негативный после противовирусной терапии может служить в качестве показателя восстановления функции и остается конечной цели терапии. Поэтому таргетирование генной

экспрессии HBV, приводящее к снижению HBsAg вместе с уровнем ДНК HBV у CHB-пациентов, может существенно улучшить иммунную реактивацию и ремиссию CHB-пациентов.

Нуклеозидные и нуклеотидные терапии энтекавиром и тенофовиром успешны при снижении вирусной нагрузки, но скорости потери сероконверсии HBeAg и HBsAg являются еще меньшими, чем таковые полученные при помощи терапии IFNa. Также применяют другие аналогичные терапии, включающие ламивудин (3TC), телбивудин (LdT) и адефовир, но для нуклеозид/нуклеотидных терапий в целом возникновение резистентности ограничивает эффективность терапии.

US 8,598,334 и WO 2012/145697 упоминают применение антисмысловых нуклеотидов для нацеливания на HBV.

Контроль вирусной инфекции требует строгого надзора со стороны врожденной иммунной системы хозяина, которая может реагировать в течение минут-часов после инфекции, влияя на начальный рост вируса и ограничивая развитие хронической и персистирующей инфекции. Несмотря на доступные существующие лекарственные препараты на основе IFN и нуклеотидных/нуклеозидных аналогах, инфекция вируса гепатита В (HBV) остается основной проблемой здравоохранения во всем мире, насчитывая 350 миллионов хронических носителей, которые имеют более высокий риск цирроза печени и гепатоклеточной карциномы.

Существует необходимость в новых противовирусных терапиях, в частности противо-HBV терапиях. Также существует необходимость терапевтической стратегии, нацеленной на различные генотипы HBV.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к олигомерным конъюгатам, их применениям, способам их получения, приемлемым для медицинского применения, такое как лечение вирусных заболеваний.

В частности настоящее изобретение предлагает олигомер или олигомерный конъюгат, который приемлем для лечения вирусных заболеваний, где упомянутый олигомер или упомянутый олигомерный конъюгат способен модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV. В конкретных воплощениях компонент-носитель конъюгирован с олигомером.

Изобретение предлагает олигомер и олигомерный конъюгат, как описано в данном документе, где олигомер и олигомерный компонент конъюгата содержит по

меньшей мере 6, предпочтительно по меньшей мере 7, предпочтительно по меньшей мере 8, предпочтительно по меньшей мере 9, предпочтительно по меньшей мере 10 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 11 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 12 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 13 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 14 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 15 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 16 звеньев, которые по меньшей мере на 80% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 85% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 90% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 91% идентичны, по меньшей мере на 92% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 93% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 94% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 95% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 96% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 97% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 98% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 99% идентичны, предпочтительно идентичны участку, соответствующему гену HBx или гену HBsAg HBV или обратному комплементу участка нуклеиновой кислоты, являющегося мишенью кодирующему HBx HBV или HBsAg HBV.

Изобретение предлагает олигомер или олигомерный конъюгат, как описано в данном документе, где олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит по меньшей мере 6, предпочтительно по меньшей мере 7, предпочтительно по меньшей мере 8, предпочтительно по меньшей мере 9, предпочтительно по меньшей мере 10 звеньев, идентичных участку, соответствующему гену HBx HBV или гену HBsAg или обратному комплементу участка нуклеиновой кислоты, являющегося мишенью, кодирующему HBx HBV или HBsAg HBV.

В случае конкретных воплощений изобретение предлагает олигомер или олигомерный конъюгат, как описано в данном документе, где олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит менее 20 звеньев, например, менее 19 звеньев, например, менее 18 звеньев, например, менее 17 звеньев, например, 16 или менее звеньев.

В случае конкретных воплощений изобретение предлагает олигомер или олигомерный конъюгат, как описано в данном документе, где олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит 15 звеньев или 16 звеньев.

Изобретение предлагает конъюгат, содержащий олигомер по изобретению и по меньшей мере один не нуклеотид, или не полинуклеотидную группу, ковалентно прикрепленную к упомянутому олигомеру.

Изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую олигомер или конъюгат по изобретению и фармацевтически приемлемый разбавитель (такой как вода или солевой раствор), носитель, соль или адъювант.

Изобретение предлагает олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению для применения в качестве лекарственного препарата, например, лекарственного препарата для лечения вирусного заболевания.

Изобретение предлагает применение олигомера или конъюгата по изобретению для производства лекарственного препарата для лечения вирусного заболевания.

Изобретение предлагает способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение эффективного количества олигомера, олигомерного конъюгата или фармацевтической композиции по изобретению, животному, страдающему от или вероятно страдающему от вирусного заболевания (такому как животное, страдающее от или чувствительное к заболеванию или расстройству).

Изобретение предлагает способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение эффективного количества олигомера, олигомерного конъюгата или фармацевтической композиции по изобретению животному, не являющемуся человеком, страдающему или вероятно страдающему от вирусного заболевания (такому как животное, не являющееся человеком, страдающее от или чувствительное к заболеванию или расстройству).

Изобретение предлагает способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение эффективного количества олигомера, олигомерного конъюгата или фармацевтической композиции по изобретению пациенту-человеку, страдающему или вероятно страдающему от вирусного заболевания (такому как пациенту-человеку, страдающему от или чувствительному к заболеванию или расстройству).

Также раскрытое представляет собой способы лечения животного (животного, не являющегося человеком или человека) предположительно имеющего или чувствительного к заболеванию или состоянию, ассоциированному с экспрессией или повышенной экспрессией HBx или HBsAg за счет введения животному, не являющемуся человеком, или человеку терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более олигомеров, конъюгатов или фармацевтических композиций по изобретению. Кроме того предложены способы

применения олигомеров для ингибирования экспрессии HBx или HBsAg, и лечения заболеваний, ассоциированных с активностью HBx или HBsAg.

В дальнейшем изобретение предлагает фармацевтическую систему, содержащую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и дополнительный фармацевтический препарат и/или терапевтический препарат. Дополнительный фармацевтический препарат может представлять собой олигомер или олигомерный конъюгат по настоящему изобретению. Дополнительный фармацевтический препарат может представлять собой олигомер или олигомерный конъюгат, способный модулировать последовательность-мишень HBV, которая находится вне HBx или HBsAg. Например, по меньшей мере один олигомер или олигомерный конъюгат может быть способен модулировать последовательность-мишень внутри гена или мРНК HBsAg, HBeAg или ДНК-полимеразы HBV.

В одном воплощении множество олигомеров и олигомерных конъюгатов по изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в лечении. Олигомеры или конъюгаты могут быть введены с дополнительными фармацевтическими/терапевтическими агентами.

В одном воплощении заболевание или расстройство или состояние ассоциировано с повышенной экспрессией HBx или HBsAg.

Изобретение предлагает способы модулирования экспрессии HBx или HBsAg в клетке или ткани, способ, содержащий этап контактирования клетки или ткани *in vitro* или *in vivo* с эффективным количеством одного или более олигомеров, конъюгатов или их фармацевтических композиций, для эффективного модулирования экспрессии HBx или HBsAg.

Изобретение предлагает способы ингибирования (например, подавления) экспрессии HBx в клетке или ткани, способ, содержащий этап контактирования клетки или ткани *in vitro* или *in vivo* с эффективным количеством одного или более олигомеров, конъюгатов или их фармацевтических композиций для эффективного подавления экспрессии HBx или HBsAg.

Изобретение предлагает способ ингибирования HBx или HBsAg в клетке, экспрессирующей HBx или HBsAg, упомянутый способ, содержащий введение в клетку олигомера или конъюгата по изобретению, для ингибирования HBx или HBsAg в упомянутой клетке.

В дальнейшем предложены способы подавления экспрессии HBx или HBsAg в клетках или тканях, содержащие контактирование упомянутых клеток или тканей *in vitro* или *in vivo*, с эффективным количеством одного или более олигомеров, олигомерных конъюгатов или композиций по изобретению.

Аспекты настоящего изобретения предложены в настоящее время.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат для применения при лечении вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

a) по меньшей мере один первый олигомерный участок способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

b) компонент-носитель. Предпочтительно для доставки упомянутого первого олигомера в печень.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат, приемлемый для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит

a) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

b) компонент-носитель. Предпочтительно для доставки упомянутого первого олигомера в печень.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает композицию, приемлемую для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомерный конъюгат и по меньшей мере один дополнительный другой олигонуклеотид; где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

a) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

b) компонент-носитель. Предпочтительно для доставки упомянутого первого олигомера в печень.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата, который гибридизуется с последовательностью-мишенью, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более позиций: 1530 - 1598; 1264-1278 и 670 - 706 SEQ ID NO: 3.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомер на основе корового мотива, выбранного из группы, состоящей из любой одной или более:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834),

способной модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV для лечения вирусного заболевания.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает композицию, приемлемую для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомер и по меньшей мере один дополнительный другой олигонуклеотид; где упомянутый олигомер содержит по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества олигомерного конъюгата по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение субъекту, нуждающемуся в лечении эффективного количества олигомера по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую олигомерный конъюгат по изобретению; и один или более фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую композицию по изобретению; и один или более фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую олигомер по изобретению; и один или более фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает фармацевтическую систему, содержащую фармацевтическую композицию по изобретению и дополнительный фармацевтический препарат.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает мотив, выбранный из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);

AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);

AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);

для получения олигомерного конъюгата по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает мотив, выбранный из группы, состоящей из любой одной или более из: NO: 13) GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11) и CGCGTAAAGAGAGGT (SEQID NO 12) для получения композиции по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает мотив, выбранный из группы, состоящей из любой одной или более из: AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20); AGGTGAAGCGAAGTG (SEQID NO: 26); AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18); GAAGTGCACACGG (SEQID NO 16); GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17); CGAAGTGCACACG (SEQID NO 19) и AGGTGAAGCGAAGT (SEQID NO 27) для получения олигомера по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ производства олигомерного конъюгата по изобретению, содержащий конъюгирование одного или более олигомеров по изобретению с компонентном-носителем по изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ производства композиции по изобретению, содержащий смешивание олигомерного конъюгата по изобретению с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, солями или адъювантами.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1: представляет схему этапа конъюгирования LNA олигомера GalNAc.

Фигура 2: представляет примеры холестерол или моно-GalNAc компонентов-носителей, включающих C6-линкерную группу (участок E), которую применяют для связи компонента-носителя с олигомером (участок A или с физиологически лабильным линкерным участком PL, таким как линкер PO). Волнистая линия представляет ковалентную связь с олигомером или участком PL.

Фигура 3: представляет примеры три-GalNAc компонентов-носителей. Конъюгаты 1-4 иллюстрируют 4 приемлемых GalNAc компонента-носителя и конъюгаты 1a – 4a относятся к таким же компонентам-носителям с дополнительной C6-линкерной группой (участок E), которую применяют для связи компонента-носителя с олигомером (участок A или физиологически лабильный линкер, участок PL, такой как линкер PO). Волнистая линия представляет ковалентную связь с олигомером или участком PL.

Фигура 4: представляет примеры олигомерных конъюгатов с трехвалентными компонентами-носителями GalNAc.

Фигура 5: представляет структуры для серии нуклеозидных аналогов.

Фигура 6: представляет структуру SEQ ID NO 808

Фигура 7: представляет структуру SEQ ID NO 814

Фигура 8: представляет структуру SEQ ID NO 815

Фигура 9: представляет структуру SEQ ID NO 825

Фигура 10: представляет структуру SEQ ID NO 826

Фигура 11: снижение SEQ ID NO 807 HBsAG в дозе 0,28 мг/кг (■), 1,4 мг/кг (▲) и 7,1 мг/кг (▼); SEQIDNO: 808 в дозе 7,1 мг/кг (■), 1,42 мг/кг (▲) и 0,29 мг/кг (▼); SEQIDNO: 814 в дозе 0,252 мг/кг (▲) и 1,26 мг/кг (▼), 6,15 мг/кг (◆); SEQIDNO: 815 в дозе 0,3 мг/кг (■), 1,5 мг/кг (▲) и 7,5 мг/кг (▼); SEQIDNO: 825 в дозе 0,3 мг/кг (▲), 1,5 мг/кг (▼), и 7,5 мг/кг (◆); SEQIDNO: 826 в дозе 7,1 мг/кг (■), 1,42 мг/кг (▲) и 0,29 мг/кг (▼).

Фигура 12: снижение SEQ ID NO 807 HBeAG в дозе 0,28 мг/кг (■), 1,4 мг/кг (▲) и 7,1 мг/кг (▼); SEQ ID NO 808 в дозе 7,1 мг/кг (■), 1,42 мг/кг (▲) и 0,29 мг/кг (▼); SEQ ID NO 814 в дозе 0,252 мг/кг (▲) и 1,26 мг/кг (▼), 6,15 мг/кг (◆); SEQIDNO: 815 в дозе 0,3 мг/кг (■), 1,5 мг/кг (▲) и 7,5 мг/кг (▼); SEQ ID NO 825 в дозе 0,3 мг/кг (▼), 1,5

мг/кг (▼), и 7,5 мг/кг (◆); SEQ ID NO 826 в дозе 7,1 мг/кг (◆), 1,42 мг/кг (▲) и 0,29 мг/кг (▼).

Фигура 13: снижение ДНК SEQ ID NO 807 HBV в дозе 0,28 мг/кг (■), 1,4 мг/кг (▲) и 7,1 мг/кг (▼); SEQ ID NO 808 в дозе 7,1 мг/кг (■), 1,42 мг/кг (▲) и 0,29 мг/кг (▼); SEQ ID NO 814 в дозе 0,252 мг/кг (▲) и 1,26 мг/кг (▼), 6,15 мг/кг (◆); SEQ ID NO: 815 в дозе 0,3 мг/кг (■), 1,5 мг/кг (▲) и 7,5 мг/кг (▼); SEQ ID NO 825 в дозе 0,3 мг/кг (▲), 1,5 мг/кг (▼), и 7,5 мг/кг (◆); SEQ ID NO 826 в дозе 7,1 мг/кг (◆), 1,42 мг/кг (▲) и 0,29 мг/кг (▼).

Фигура 14: представляет результаты подкожного (ПК) и внутривенного (ВВ) путей введения SEQ ID NO 807 в дозе 0,2 мг/кг, 1,0 мг/кг и 5,0 мг/кг. А) представляет снижение HBsAG. В) представляет снижение HBeAG. С) представляет снижение ДНК.

Фигура 15: представляет результаты неконъюгированных олигомеров (■) (SEQ ID NO 308 и 303) и конъюгированных олигомеров (▼) (SEQ ID NO 807 и 815), протестированных в эквивалентных дозах олигомеров. А) представляет снижение HBsAG. В) представляет снижение HBeAG. С) представляет снижение ДНК.

Определения/элементы изобретения

Дальнейшее представляет собой определения терминов, которые применяют для всех аспектов настоящего изобретения. Данные определения не являются взаимоисключающими. Данные определения также предлагают дополнительные воплощения в отношении всех аспектов настоящего изобретения.

Олигомер/олигонуклеотид

В контексте настоящего изобретения, ссылки на «олигомер» и «олигонуклеотид», как употреблено в данном документе, также применяют к первому олигомерному участку и/или второму олигомерному участку, например, когда первый олигомерный участок представляет собой олигомерный конъюгат или когда он в несвободной форме (т.е. когда не в олигомерной конъюгате).

Термин «олигомер» относится к молекуле, формируемой ковалентной связью двух или более нуклеотидов (т.е. олигонуклеотид). Поэтому, как употреблено в данном документе, термины «олигомер» и «олигонуклеотид» взаимозаменяемы и имеют идентичное значение. В данном документе, единичный нуклеотид (звено) также может быть рассмотрен в качестве мономера или звена. В некоторых воплощениях, термины «нуклеозид», «нуклеотид», «звено» и «мономер» применяют взаимозаменяемо. Это следует учитывать при ссылке на последовательность нуклеотидов или звеньев, которая представляет собой последовательность оснований, таких как А, Т, G, С или U.

Как употреблено в данном документе, термины «олигомер» и «олигонуклеотид» включают линейные и кольцевые олигомеры натуральных и/или модифицированных звеньев или связей, включая дезоксирибонуклеозиды, рибонуклеозиды, их замещенные и альфа-аномерные формы, пептидные нуклеиновые кислоты (PNA), и т.п., способные специфично связываться с полинуклеотидом-мишенью посредством закономерных взаимодействий звено-звено, таких как спаривание оснований по Уотсону-Крику, Хугстеновское или обратно Хугстеновское спаривание оснований и т.п.

Олигонуклеотид может состоять из единственного участка или может состоять из нескольких участков. Олигонуклеотид может быть «химерным», т.е. состоящим из различных участков. В контексте данного изобретения «химерные» антисмысловые соединения являются антисмысловыми соединениями, в частности олигонуклеотидами, которые содержат два или более химических участка, например, участок(ки) ДНК, участок(ки) РНК, участок(ки) PNA и т.д. Каждый химический участок состоит из по меньшей мере одного звена, т.е. нуклеотида в случае олигонуклеотидного соединения. Данные олигонуклеотиды обычно содержат по меньшей мере один участок, где олигонуклеотид модифицирован с целью проявления одного или более искомым свойств. Искомые свойства олигонуклеотида могут представлять собой повышение устойчивости к деградации нуклеазами, усиленный захват клетками и/или повышенную аффинность связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью. Различные участки олигонуклеотида таким образом могут обладать различными свойствами. Один или более участок олигонуклеотида может служить субстратом для ферментов, способных расщеплять РНК:ДНК или РНК:РНК гибриды. Существует несколько ферментов с подобным каталитическим эффектом. Способ расщепления РНК в конкретном сайте при помощи антисмыслового олигонуклеотида и РНКазы H продемонстрирован Minshall et al. (Nucleic Acids Research, 14:6433-6451 (1986)).

РНКазы H представляет собой клеточный фермент, который расщепляет цепь РНК дуплета РНК:ДНК. Поэтому активация РНКазы H приводит к расщеплению РНК-мишени. Поэтому эффективность олигонуклеотидного ингибирования генной экспрессии может быть повышена. Другие ферменты, способные к расщеплению представляют собой РНКазу L и РНКазу Р.

Нуклеооснование

Термин «нуклеооснование» относится к группе основания нуклеотида и охватывает оба варианта как естественного так и неестественного происхождения.

Таким образом, «нуклеоснование» охватывает не только известные пуриновые и пиримидиновые гетероциклы, но также гетероциклические аналоги и их таутомеры.

Примеры нуклеоснований включают, но не ограничены, аденин, гуанин, цитозин, тимидин, урацил, ксантин, гипоксантин, 5-метилцитозин, изоцитозин, псевдоцитозин, 5-бромурацил, 5-пропинилурацил, 6-аминопурин, 2 – аминопурин, инозин, диаминопурин и 2-хлор-6-аминопурин.

В некоторых воплощениях по меньшей мере одно нуклеоснование, присутствующее в олигомере, является модифицированным нуклеоснованием, выбранным из группы, состоящей из 5-метилцитозина, изоцитозина, псевдоизоцитозина, 5-бромурацила, 5-пропинилурацила, 6-аминопурина, 2-аминопурина, инозина, диаминопурина и 2-хлор-6-аминопурина.

Звенья

Как употреблено в данном документе термин «звенья» или «мономеры» обычно означают нуклеозидные звенья, связанные фосфодисложноэфирными связями или их аналогами для образования олигонуклеотидов, варьирующих по размеру от нескольких мономерных звеньев, например, от приблизительно 3-4, до приблизительно нескольких сотен мономерных звеньев. Аналоги фосфодисложноэфирных связей включают фосфоротиоат, фосфородитиоат, метилфосфорнаты, фосфороселеноат, фосфорамидат и т.п.

Нуклеозиды и нуклеозидные аналоги

В некоторых воплощениях термины «нуклеозидный аналог» и «нуклеотидный аналог» применяют взаимозаменяемо.

Термин «нуклеотид» как употреблено в данном документе относится к гликозиду, содержащему сахарную группу, группу основания и ковалентно связанную группу (связующая группа), такую как фосфатная или фосфоротиоатная межнуклеотидная связующая группа, и охватывает нуклеотиды, как естественного происхождения, такие как ДНК или РНК, так и неестественного происхождения, содержащие модифицированную сахарную группу и/или группу основания, которые также рассматриваются в качестве «нуклеотидных аналогов» в данном документе. В данном документе единичный нуклеотид (звено) также может быть рассмотрен в качестве мономера или нуклеиновокислотного звена.

В области биохимии термин «нуклеозид» применяют относительно гликозида, содержащего сахарную группу и основную группу и поэтому может быть применен в отношении нуклеотидных звеньев, которые ковалентно связаны межмолекулярными связями между нуклеотидами олигомера.

В области биотехнологии термин «нуклеотид» часто применяют в отношении мономера или звена нуклеиновой кислоты, и, например, в контексте олигонуклеотида может он относиться к основанию, такому как «нуклеотидная последовательность», и обычно может относиться к нуклеоосновной последовательности (т.е. подразумеваются присутствие сахарного остова и межнуклеозидные связи).

Аналогично, особенно в случае олигонуклеотидов, где одна или более межнуклеозидные связующие группы модифицированы, термин «нуклеотид» может относиться к «нуклеозиду», например, термин «нуклеотид» может быть применен, даже в случае специфичности присутствия или природы связей между нуклеозидами.

Специалисты в области техники поймут, что 5'-терминальный нуклеотид олигонуклеотида не содержит 5'-межнуклеотидную связующую группу, хотя может содержать или не содержать 5'-терминальную группу.

Нуклеотиды не естественного происхождения включают нуклеотиды, которые имеют модифицированные сахарные группы, такие как бициклические нуклеотиды или 2'-модифицированные нуклеотиды, такие как 2'-замещенные нуклеотиды.

«Нуклеотидные аналоги» представляют собой варианты натуральных нуклеотидов, таких как нуклеотиды ДНК или РНК, посредством модификаций в группах сахаров и/или оснований. Аналоги в принципе могут быть лишь «молчащими» или «эквивалентными» естественным нуклеотидам в контексте олигонуклеотида, т.е. не оказывать функционального влияния на то, как нуклеотид работает в отношении ингибирования экспрессии целевого гена. Такие «эквивалентные» аналоги тем не менее могут быть полезны, в случае, когда, например, более легки или дешевы для производства, или более стабильны при хранении или условиях производства, или имеют тег или метку. Однако предпочтительно аналоги оказывают функциональный эффект на тот путь через который олигомер ингибирует экспрессию; например, посредством достижения повышенной аффинности связывания к мишени и/или повышенной устойчивости к внутриклеточным нуклеазам и/или повышенной простоты транспорта в клетку. Конкретные примеры нуклеозидных аналогов описаны Freier & Altmann; *Nucl. Acid Res.*, 1997, 25, 4429-4443 and Uhlmann; *Curr. Opin. Drug Development*, 2000, 3(2), 293-213, и на Схеме 1, представленной на фигуре 4.

Линкер/линкерная группа и т.д.

Термины "линкерная группа", "связующая группа", "линкер", "линкерная молекула" или "межнуклеозидная связь" предназначены для обозначения группы,

способной ковалентно связывать вместе два вещества, таких как нуклеотиды. Конкретные примеры включают фосфатные группы и фосфоротиоатные группы. Такие линкеры могут содержать спейсерную молекулу, ковалентно прикрепленную к одной или более активированной группе или функциональной группе. Возможно, функциональная группа линкерной молекулы может быть обработана связующим агентом для образования активированной группы. Такие линкеры также включают связывающие молекулы, как описано в данном документе.

Терми «ветвящий участок» предназначен для обозначения группы или участка, способных ковалентно соединять вместе два или более вещества, таких как нуклеотиды или для образования кластеров компонента-носителя, таких как галактозные кластеры.

Альтернативно, «линкерные группы» и «ветвящие участки», как описано в данном документе, могут быть применены для ковалентного соединения нуклеотидных участков и не нуклеотидных участков, такую линкерную группу называют L. Например, линкерная группа может быть применена для конъюгирования олигомера по изобретению с компонентом-носителем, описанным в данном документе. Например, ветвящий участок может быть применен для конъюгирования олигомера по изобретению с одним или более компонентом-носителем, описанным в данном документе. Например, ветвящий участок может быть применен для конъюгирования одного или более олигомера по изобретению с компонентом-носителем, описанным в данном документе. Например, ветвящий участок может быть применен для конъюгирования одного или более олигомеров по изобретению с компонентами-носителями, описанными в данном документе.

Олигомерный конъюгат

Термин «олигомерный конъюгат» предназначен для обозначения гетерогенной молекулы, сформированной посредством связывания («конъюгации»), такого как ковалентное связывание, олигомера, как описано в данном документе, с компонентом-носителем.

Связывание, такое как ковалентная конъюгация, может быть химическим по своей природе, например, через линкерную группу, или генетическим, например, посредством рекомбинантных генетических технологий, таких как слияние белков с, например, репортерной молекулой (например, зеленый флуоресцентный белок, β -галактозидаза, Histag и т.д. Альтернативно, олигомер может быть конъюгирован с компонентом-носителем напрямую без необходимости в какой-либо связывающей молекуле или линкерной группе.

Компонент-носитель

Как употреблено в данном документе, термин «компонент-носитель» относится к молекулярному носителю, который предназначен для переноски или передачи олигомеров по изобретению к их месту локализации, такому как желаемая анатомическая локализация.

Компоненты-носители по настоящему изобретению могут быть применены для усиления активности, клеточного распределения и/или клеточного захвата олигомеров.

Может быть применен любой приемлемый компонент-носитель.

Компонент-носитель может представлять собой полинуклеотид. Однако, обычно, компонент-носитель представляет собой не нуклеотидную группу или не полинуклеотидную группу.

Примеры не нуклеотидных или не полинуклеотидных групп включают макромолекулярные агенты, выбранные из группы, состоящей из углеводов, лигандов рецепторов клеточной поверхности, лекарственных веществ, гормонов, липофильных веществ, полимеров, белков, пептидов, токсинов (например, бактериальных токсинов), витаминов, вирусных белков или их комбинаций. Обычные полимеры могут представлять собой полиэтиленгликоль и/или полипропиленгликоль (PPG).

В некоторых воплощениях компонент-носитель может представлять собой аминокислоту, белок, пептид или полипептид. Обычно белки могут представлять собой ферменты, сывороточные белки (например, сывороточный альбумин человека (HSA), трансферрин или гликопротеины), рецепторы, антитела или производные антител, подобные одноцепочечным вариабельным фрагментам, биспецифическим антителам, триотелам и т.д., разработанным для связывания с желаемым целевым антигеном.

Примеры пептидных компонентов-носителей представляют собой поли(L-лизин), который существенно повышает клеточную проницаемость и транспортный пептид Antennapedia. Такие конъюгаты описаны Lemaitre et al, «Specific antiviral activity of a poly(L-lysine)-conjugated oligodeoxyribonucleotide sequence complementary to vesicular stomatitis virus N protein mRNA initiation site» Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:648-652, 1987; US Patent Nos.: 6,166,089 и 6,086,900. Способ в выше упомянутых публикациях требует, чтобы 3'-терминальный нуклеотид представлял собой рибонуклеотид. Полученные альдегидные группы затем случайно соединяют с эпсилон-амино группами остатков лизина поли(L-лизина) за счет образования шиффово основания, и затем восстанавливают при помощи цианоборгидрида натрия. Даная процедура переводит 3'-терминальное рибозное кольцо в

антисмысловые олигомеры морфолиновой структуры. Пептидный сегмент также может быть синтезирован за счет стратегий, которые совместимы с синтезом ДНК/РНК, например, Mmt/Fmoc стратегии. В данном случае пептид может быть синтезирован непосредственно перед или после олигонуклеотидного сегмента. Также существуют способы получения пептидного олигонуклеотидного конъюгата после синтеза, например, за счет образования дисульфидного мостика.

В некоторых воплощениях конъюгирующая группа может представлять собой или содержать липофильную конъюгирующую группу. Липофильные конъюгирующие группы могут быть выбраны из группы, состоящей из стеролов, станолов, стероидов, полициклических ароматических групп алифатических групп, липидов, фосфолипидов, липофильных спиртов, жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот. В некоторых воплощениях конъюгирующая группа может содержать холестерол.

Компонент-носитель может представлять собой или содержать фармакокинетический модулятор, такой как липофильные или гидрофобные группы. Такие группы раскрыты в WO2012/082046 в контексте миРНК конъюгатов. Гидрофобная группа может содержать C8–C36 жирную кислоту, которая может быть насыщенной или ненасыщенной. В некоторых воплощениях могут быть применены C10, C12, C14, C16, C18, C20, C22, C24, C26, C28, C30, C32 и C34 жирные кислоты. Гидрофобная группа может иметь 16 или более атомов углерода. Типичные приемлемые гидрофобные группы могут быть выбраны из группы, содержащей: стерол, холестерол, пальмитоил, гексадек-8-еноил, олеил, (9E, 12E)-октадека-9,12-диеноил, диоктаноил, и C16-C20 ацил. Согласно WO2012/082046, гидрофобные группы, имеющие менее чем 16 атомов углерода являются менее эффективными в отношении повышения полинуклеотидного таргетинга, но они могут быть применены во множестве копий (например, 2х, таких как 2xC8 или C10, C12 или C14) для повышения эффективности. Фармакокинетические модуляторы, полезные в качестве полинуклеотидных нацеленных групп могут быть выбраны из группы, состоящей из: холестерола, алкильной группы, алкенильной группы, алкинильной группы, арильной группы, аралкильной группы, аралкенильной группы и аралкинильной группы, каждая из которых может быть линейной, разветвленной или циклической. Фармакокинетические модуляторы предпочтительно представляют собой углеводороды, содержащие только атомы углерода и водорода. Однако, допускаются заместители или гетероатомы, которые поддерживают гидрофобность.

WO2007/031091 предлагает примеры других приемлемых лигандов и компонентов-носителей, которые таким образом включены посредством ссылки.

В некоторых воплощениях, компонент-носитель представляет собой или содержит карбогидратную группу. Карбогидратные конъюгирующие группы включают, но не ограничены, галактозу, лактозу, н-ацетилгалактозамин, маннозу и маннозо-6-фосфат. Карбогидратные конъюгаты могут быть применены для усиления доставки или активности в ряде тканей, таких как печень и/или мышцы. См. например, EP1495769, WO99/65925, Yang et al., *Bioconjug Chem* (2009) 20(2): 213-21. Zatsepin&Oretskaya *Chem Biodivers.*(2004) 1(10): 1401-17.

Кроме того, олигомер может дополнительно содержать одну или более дополнительную конъюгирующую группу, из которых особо интересны липофильные и гидрофобные группы. Они могут, например, действовать в качестве фармакокинетических модуляторов и могут быть ковалентно связаны или с карбогидратным конъюгатом, линкерное связывание карбогидратного конъюгата с олигомером или линкерное связывание множества карбогидратных конъюгатов (мультивалентных), или с олигомером, возможно через линкер, такой как физиологически лабильный линкер.

В некоторых воплощениях, компонент-носитель содержит группу, нацеленную на асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R), с аффинностью эквивалентной или превосходящей таковую галактозы. Нацеленная на ASPG-R, группа может быть выбрана из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, и N-изобутаноилгалактозамина. В некоторых воплощениях группа, нацеленная на асиалогликопротеиновый рецептор, является моновалентной. В других воплощениях компонент-носитель содержит галактозный кластер, такой как дивалентная, трехвалентная или четырехвалентная конъюгирующая группа, нацеленная на асиалогликопротеиновый рецептор (т.е. содержащую 1, 2, 3 или 4 терминальных карбогидратных группы, способных к связыванию с асиагликопротеиновым рецептором). В некоторых воплощениях компонент-носитель содержит GalNAc (N-ацетилгалактозамин), такой как моновалентный, двухвалентный, трехвалентный или четырехвалентный GalNAc. GalNAc конъюгаты могут быть применены для нацеливания соединения на печень. Предпочтительный компонент-носитель представляет собой N-ацетилглюкозаминотример. GalNAc конъюгаты применяют с метилфосфонатными и PNA антисмысловыми олигонуклеотидами (например, US 5,994,517 и Hangeland et al., *Bioconjug Chem.* 1995 Nov-Dec; 6(6):695-701) и мипНК (например, WO2009/126933, WO2012/089352 и WO2012/083046) и с LNA и 2'-MOE модифицированными нуклеозидами WO 2014/076196, WO 2014/207232, WO 2014/179620 и WO 2014/179627. GalNAc ссылки

и специфичные конъюгаты, применяемые в данном документе таким образом включены в данный документ посредством ссылки. WO2012/083046 раскрывает миРНК с GalNAc конъюгирующими группами, которые содержат расщепляемые фармакокинетические модуляторы, приемлемые для применения по настоящему изобретению, предпочтительные фармакокинетические модуляторы представляют собой C16-гидрофобные группы, такие как пальмитоил, гексадек-8-еноил, олеил, (9E, 12E)-октадека-9,12-диеноил, диоктаноил, и C16-C20-ацил. WO2012/083046 расщепляемые фармакокинетические модуляторы также могут представлять собой холестерол.

Компонент-носитель может быть выбран из группы, состоящей из: галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина, N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изо-бутаноил-галактозамина, галактозного кластера и N-ацетилгалактозаминового тримера и могут иметь фармакокинетический модулятор, выбранный из группы, состоящей из: гидрофобной группы, имеющей 16 или более атомов углерода, гидрофобной группы, имеющей 16-20 атомов углерода, пальмитоила, гексадек-8-еноила, олеила, (9E,12E)-октадека-9,12-дианоила, диоктаноила и C16-C20-ацила и холестерина. Конкретные кластеры GalNac, раскрытые в '046 включают: (E)-гексадек-8-еноил (C16), олеил (C18), (9,E,12E)-октадека-9,12-диеноил (C18), октаноил (C8), додеканоил (C12), C-20-ацил, C24-ацил, диоктаноил (2xC8). Компонент-носитель-фармакокинетический регулятор могут быть связаны с полинуклеотидом через физиологически лабильную связь или, например, дисульфидную связь (PO-линкер), или ПЭГ линкер. Изобретение также относится к применению сложных фосфодизфирных линкеров между олигомером и компонентом-носителем (соответственно расположенных между олигомером и карбогидратной конъюгирующей группой).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения олигомер связан, предпочтительно конъюгирован с компонентом-носителем, который может быть применен для доставки олигомеров в печень субъекта, например, за счет повышения клеточного захвата олигомеров.

В конкретном воплощении компонент-носитель может представлять собой GalNAc или кластер GalNAc. Фигура 2 и 3 представляет некоторые компоненты-носители.

Для нацеливания на гепатоциты в печени, предпочтительным нацеленным лигандом является галактозный кластер.

Галактозный кластер содержит молекулу, имеющую, например, 2-4 галактозных производных. Как употреблено в данном документе, термин галактозное производное включает как галактозу, так и производные галактозы, имеющие аффинность к ASGP-R эквивалентную или превышающую таковую галактозы. Терминальное галактозное производное прикреплено к молекуле через ее C-1 углерод. ASGP-R уникален для гепатоцитов и связывает разветвленные галактозотерминальные гликопротеины. Предпочтительный галактозный кластер имеет три терминальных галактозамина или производных галактозамина, каждый имеющий аффинность к асиалогликопротеиновому рецептору. Более предпочтительный галактозный кластер имеет три терминальных N-ацетил-галактозамина. Другие термины, распространенные в области техники, включают трехантенную галактозу, трехвалентную галактозу и галактозный тример. Известно, что кластеры производного трехантенной галактозы связаны с ASGP-R с большей аффинностью, чем структуры производных биантенной и моноантенной галактозы (Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, 1. Biol. Chern., 257,939-945). Мультивалентность необходима для достижения нМ аффинности.

Предпочтительное производное галактозы представляет собой N-ацетил-галактозамин (GalNAc). Другие сахараиды, обладающие высокой аффинностью к асиалогликопротеиновому рецептору могут быть выбраны из списка, содержащего: галактозамин, N-н-бутаноилгалактозамин и N-изо-бутаноилгалактозамин. Аффинности различных производных галактозы к асиалогликопротеиновому рецептору изучены (см., например: Jobst, S.T. and Drickamer, K.J.B.C. 1996,271,6686) или легко определяются при помощи способов обычных в области техники.

Галактозный кластер может содержать два или предпочтительно три производных галактозы, каждое связанное с центральной точкой ветвления. Производные галактозы прикреплены к центральной точке ветвления через C-1 углероды сахаридов. Производное галактозы предпочтительно связано с точкой ветвления через линкеры или спейсеры. Предпочтительный спейсер представляет собой гибкий гидрофильный спейсер (U.S.Patent 5885968; Biessen et al. J. Med. Chern. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). Предпочтительный гибкий гидрофильный спейсер представляет собой ПЭГ спейсер. Предпочтительный ПЭГ спейсер представляет собой ПЭГ3 спейсер (три этиленовых звена). Точка ветвления может представлять собой любую небольшую молекулу, которая делает возможным прикрепление трех производных галактозы и в дальнейшем делает возможным прикрепление точки ветвления к олигомеру. Каждое производное галактозы (карбогидратная группа) в

GalNAc кластере (например, GalNAc) может быть соединено с олигомером через спейсер, такой как (поли)этиленгликолевый линкер (ПЭГ), такой как ди, три, тетра, пента, гексаэтиленгликолевый линкер. ПЭГ группа может формировать спейсер между сахарной группой производного галактозы и пептидным (дилизин показан) линкером. Примером группы точки ветвления является дилизин. Молекула дилизина содержит триаминаогруппы, через которые три производных галактозы могут быть прикреплены, и карбоксильную реактивную группу, через которую дилизин может быть прикреплен к олигомеру (см., например, фигуру 4).

Карбогидратный конъюгат (например, GalNAc), или карбогидрат-линкерная группа (например, карбогидрат-ПЭГ группа) могут быть ковалентно соединены (связаны) с олигомером через группу точки ветвления, такую как аминокислота или пептид, которые соответственно содержат две или более аминогруппы (такие как 3, 4 или 5), такую как лизин, дилизин или трилизин или тетрализин. Молекула трилизина содержит четыре аминогруппы, через которые три карбогидратные конъюгирующие группы, такие как галактоза и производные (например, GalNAc) и в дальнейшем конъюгат, такой как гидрофобная и/или липофильная группа, могут быть прикреплены и карбоксильную реактивную группу, через которую трилизин может быть прикреплен к олигомеру. В дальнейшем конъюгат, такой как липофильная/гидрофобная группа может быть прикреплен к остатку лизина, который прикреплен к олигомеру.

В некоторых воплощениях GalNac кластер содержит пептидный линкер, например, Tyr-Asp(Asp) трипептид или Asp(Asp) дипептид, который прикреплен к олигомеру через бирадикальный линкер, например, кластер GalNac может содержать бирадикальные линкеры, такие как таковые, показанные в качестве Conj 3, 3a, 4 и 4a на фигуре 3.

Альтернативные ветвящиеся молекулы могут быть выбраны из группы, состоящей из 1,3-бис-[5-(4,4'-диметокситритилокси)пентиламидо]пропил-2-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]фосфорамидита (Glen Research Catalogue Number: 10-1920-xx), трис-2,2,2-[3-(4,4'-диметокситритилокси)пропилоксиметил]этил-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидита (Glen Research Catalogue Number: 10-1922-xx), трис-2,2,2-[3-(4,4'-диметокситритилокси)пропилоксиметил]метиленоксипропил-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидита и 1-[5-(4,4'-диметокси-тритилокси)пентиламидо]-3-[5-флуоренометокси-каронил-окси-пентиламидо]-пропил-2-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидита (Glen Research Catalogue Number: 10-1925-xx). WO 2014/179620 и европейская заявка на патент No. 14188444.5 описывает получение

различных GalNAc конъюгирующих групп (таким образом, включенных посредством ссылки). Прикрепление точки ветвления к олигомеру может происходить через линкер или спейсер. Предпочтительный спейсер представляет собой гибкий гидрофильный спейсер. Предпочтительный гибкий гидрофильный спейсер представляет собой ПЭГ спейсер или C6-линкер. Предпочтительный ПЭГ спейсер представляет собой ПЭГ3 спейсер (три этиленовых звена). В предпочтительном воплощении линкер представляет собой физиологически лабильный линкер. Галактозный кластер может быть прикреплен к 3' или 5' концу олигомера при помощи способов, известных в области техники. В предпочтительных воплощениях конъюгирующая группа, нацеленная на асиалогликопротеиновый рецептор, связана с 5'-концом олигонуклеотида.

Предпочтительный галактозный кластер содержит три терминальных GalNAc группы, связанных через ПЭГ спейсер с дилизиновой ветвящейся молекулой (GalNAcкластер). Предпочтительно ПЭГ спейсер представляет собой 3ПЭГ спейсер. Предпочтительные кластеры GalNAc представляют собой Conj 1, 1a, 2 и 2a. Наиболее предпочтительным является Conj2a (также называемый GalNAc2).

Галактозные кластеры представлены на Фигуре 3. Линкер компонента-носителя

Компонент-носитель может быть связан с первым олигомерным участком и/или вторым олигомерным участком посредством линкера (L). Может быть применен любой приемлемый линкер.

Карбогидратный конъюгат (например, GalNAc) может быть связан с олигомером через биорасщепляемый линкер, также называемый физиологически лабильным линкером.

Как употреблено в данном документе, физиологически лабильная связь представляет собой лабильную связь, которая расщепляется при условиях, которые обычно встречаются или аналогичны таковым в теле млекопитающего (также рассматривается в качестве физиологически лабильного линкера). Физиологически лабильные связующие группы выбраны так, что они подвергаются химической трансформации (например, расщеплению) при определенных физиологических условиях. Внутриклеточные условия млекопитающих включают химические условия, такие как pH, температура, окислительные или восстановительные условия или агенты, и концентрацию солей, обнаруживаемые в или аналогичные таковым в клетках млекопитающих. Внутриклеточные условия млекопитающих также включают присутствие ферментативной активности обычно присутствующей в клетке

млекопитающих, такой как активность протеолитических и гидролитических ферментов.

Химическая трансформация (расщепление или лабильная связь) могут быть инициированы посредством добавления фармацевтически приемлемого агента к клетке или могут возникать спонтанно, в случае молекулы, содержащей лабильную связь, достигая соответствующих внутри- и/или внеклеточных условий среды. Например, рН лабильная связь может быть расщеплена в случае, когда молекула попадает в закисленную эндосому. Таким образом, рН лабильная связь может быть рассмотрена как эндосомально расщепляемая связь. Ферментативно расщепляемые связи могут быть расщеплены под действием ферментов, таких как таковые, присутствующие в эндосоме или лизосоме или в цитоплазме. Дисульфидная связь может быть расщеплена в случае, когда молекула попадает в восстановительные условия в клеточной цитоплазме. Таким образом дисульфидная связь может быть рассмотрена как цитоплазматически расщепляемая связь. Как употреблено в данном документе, рН-лабильная связь является лабильной связью, которая селективно разрушается при кислых условиях ($\text{pH} < 7$). Такие связи также могут быть названы эндосомально лабильными связями, поскольку клеточные эндосомы и лизосомы обладают рН менее 7. Примером другого физиологически лабильного линкера является дилизин, как употреблено в данном документе, в кластерах GalNAc на фигуре 3.

В некоторых воплощениях олигомерный конъюгат по изобретению содержит физиологически лабильный линкер (участок PL, также рассматриваемый как биорасщепляемый линкер или нуклеазочувствительный линкер), который соединяет олигомер (участок A) по изобретению с компонентом-носителем (или участком C).

Для физиологически лабильных линкеров, ассоциированных с компонентом-носителем для целевой доставки предпочтительно, чтобы скорость расщепления, наблюдаемая в целевой ткани (например, мышцы, печень, почки или опухоль) была выше, чем таковая в сыворотке крови. Приемлемые способы для определения уровня (%) расщепления в целевой ткани по сравнению с сывороткой крови описаны в разделе «*In vitro* анализ тканеспецифичного расщепления линкера

In vitro анализ тканеспецифичного расщепления линкера ». В некоторых воплощениях физиологически лабильный линкер (также рассматриваемый как биорасщепляемый линкер или нуклеазочувствительный линкер) в соединении по изобретению, является по меньшей мере на 20% расщепляемым, например по меньшей мере приблизительно на 30% расщепляемым, например по меньшей мере приблизительно на 40% расщепляемым, например, по меньшей мере

приблизительно на 50% расщепляемым, например по меньшей мере приблизительно на 60% расщепляемым, например по меньшей мере приблизительно на 70% расщепляемым, например, приблизительно на 75% расщепляемым «*In vitro* анализе тканеспецифичного расщепления линкера» в разделе «Материалы и методы». В некоторых воплощениях расщепление (%) в сыворотке, как употреблено в «*In vitro* анализ тканеспецифичного расщепления линкера», составляет менее чем приблизительно 20%, например, менее чем приблизительно 10%, например, менее чем приблизительно 5%, например, менее чем приблизительно 1%.

В некоторых воплощениях олигомерный конъюгат по изобретению содержит три участка: i) первый участок (участок А), содержащий 10 – 18 последовательных нуклеотидов; ii) второй участок (участок PL), содержащий физиологически лабильный линкер и iii) третий участок (С), содержащий компонент-носитель, где третий участок ковалентно связан со вторым участком, который ковалентно связан с первым участком.

В некоторых воплощениях участок А и участок PL ковалентно связаны через фосфатнуклеозидную связь (например, фосфодисложноэфирную, фосфоротиоатную, фосфодитиоатную, боранофосфатную или метилфосфонатную) или триазольную группу. В некоторых воплощениях участок PL и участок С ковалентно связаны через фосфатнуклеозидную связь (например, фосфодисложноэфирную, фосфоротиоатную, фосфодитиоатную, боранофосфатную или метилфосфонатную) или триазольную группу. В некоторых воплощениях участок PL и участок С ковалентно связаны через второй линкер, такой как линкерные участки Е, описанные ниже.

В некоторых воплощениях физиологически лабильный линкер может быть расположен или на 5'-конце и/или на 3'-конце олигомера (участок А). В предпочтительном воплощении физиологически лабильный линкер расположен на 5'-конце.

В некоторых воплощениях физиологически лабильный линкер прикреплен своим 3'-концом к 5'-концу участка А, и компонент-носитель (участок С) прикреплен к 5'-концу или физиологически лабильному линкеру (например, РО-линкер), возможно через дополнительный линкерный участок Е.

Нуклеазочувствительный линкер – фосфодисложноэфирный линкер (РО-линкер)

В некоторых воплощениях физиологически лабильный линкер чувствителен к нуклеазе(ам), которые могут, например, экспрессироваться в целевой клетке, и как

таковой, как подробно описано в данном документе, линкер может представлять собой короткий участок (например, 1 – 10) фосфодисложноэфирно связанных нуклеозидов, таких как нуклеозиды ДНК.

В некоторых воплощениях, которые могут быть одинаковыми или различными, физиологически лабильный линкер (участок PL) чувствителен к расщеплению нуклеазой S1. Чувствительность к расщеплению S1 может быть оценена при помощи S1 нуклеазного исследования, описанного в разделе «Тест на расщепление нуклеазой S1».

Анализ расщепления нуклеазой S1». В некоторых воплощениях физиологически лабильный линкер (также рассматриваемый как физиологически лабильный линкер или нуклеазочувствительный линкер), такой как участок PL, в соединении по изобретению, является по меньшей мере приблизительно на 30% расщепляемым, например, по меньшей мере приблизительно на 40% расщепляемым, например, по меньшей мере приблизительно на 50% расщепляемым, например, по меньшей мере приблизительно на 60% расщепляемым, например, по меньшей мере приблизительно на 70% расщепляемым, например, по меньшей мере приблизительно на 80% расщепляемым, например, по меньшей мере приблизительно на 90% расщепляемым, например, по меньшей мере приблизительно на 95% расщепляемым после 120 мин инкубации с нуклеазой S1, как описано в «Тест на расщепление нуклеазой S1».

В некоторых воплощениях физиологически лабильный линкер (участок PL) представляет собой нуклеазочувствительный линкер, который содержит 1-10 нуклеозидов, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеозидов, более предпочтительно 2-6 нуклеозидов и наиболее предпочтительно 2-4 связанных нуклеозида. В некоторых воплощениях нуклеазочувствительный линкер является фосфодисложноэфирным нуклеотидным линкером. Таким как линкер, также называемый PO-линкер. В предпочтительных воплощениях нуклеазочувствительный линкер (PO-линкер) содержит по меньшей мере один фосфодисложноэфирносвязанный нуклеозид. Предпочтительно, нуклеазочувствительный PO-линкер содержит по меньшей мере две последовательные фосфодисложноэфирные связи, например, по меньшей мере 3 или 4 или 5 последовательных фосфодисложноэфирных связей.

В некоторых воплощениях нуклеозиды в PO-линкере (возможно независимо) выбраны из группы, состоящей из ДНК или РНК или их модификаций, которые не интерферируют с нуклеазным расщеплением. Модификации нуклеозидов ДНК и

РНК, которые не интерферируют с нуклеазным расщеплением, могут представлять собой нуклеос основания неприродного происхождения. Определенные нуклеозиды, модифицированные по сахарам, также делают возможным нуклеазное расщепление, такое как альфа-L-окси-LNA. В некоторых воплощениях все нуклеозиды РО-линкера содержат (возможно независимо) или 2'-ОН рибозу (РНК) или 2'-Н сахар, т.е. РНК или ДНК. В некоторых воплощениях нуклеозиды РО-линкера представляют собой нуклеозиды ДНК. В некоторых воплощениях по меньшей мере два последовательных нуклеозида РО-линкера представляют собой нуклеозиды ДНК или РНК (например, по меньшей мере 3 или 4 или 5 последовательных нуклеозида ДНК или РНК). Предпочтительно РО-линкер состоит из 1 - 5 или 1 - 4, например, 2, 3, 4 последовательных фосфодисложноэфирно связанных нуклеозидов ДНК. В предпочтительных воплощениях РО-линкер является настолько коротким, что не рекрутирует (не привлекает) РНКазу Н. В некоторых воплощениях РО-линкер содержит не более чем 3 или не более чем 4 последовательных фосфодисложноэфирно связанных ДНК и/или РНК нуклеозидов (таких как нуклеозиды ДНК).

В некоторых воплощениях РО-линкер не комплементарен нуклеиновокислотной последовательности-мишени или олигомеру в участке А.

В некоторых воплощениях РО-линкер комплементарен нуклеиновокислотной последовательности-мишени. В данном отношении участок А и РО-линкер вместе могут формировать единую непрерывную последовательность, которая комплементарна последовательности-мишени.

В некоторых воплощениях участок А и РО-линкер формируют единую непрерывную нуклеиновокислотную последовательность 10 – 22, например, 12 - 20 нуклеотидов в длину. В данном контексте участок А может быть дифференцирован от РО-линкера тем, что он начинается с по меньшей мере одного, предпочтительно по меньшей мере двух модифицированных нуклеозидов с повышенной аффинностью связывания с целевой нуклеиновой кислотой (например, LNA или нуклеозидами с 2' замещенной сахарной группой) и участок А сам по себе способен модулировать экспрессию целевой нуклеиновой кислоты в соответствующей клеточной линии. Более того, если участок А содержит нуклеозиды ДНК или РНК, они связаны устойчивой к нуклеазе межнуклеозидной связью, такой как фосфоротиоат или боранофосфат.

В некоторых аспектах межнуклеозидная связь между первым (участок А) или вторым участком (РО-линкер) может быть рассмотрена как часть второго участка.

В некоторых воплощениях последовательность оснований в РО-линкере выбрана для обеспечения оптимального сайта расщепления эндонуклеазой, на основании преобладающих эндонуклеаз, присутствующих в целевой ткани или клетке или субклеточном компартменте. В данном отношении посредством выделения клеточных экстрактов из целевых тканей и нецелевых тканей, последовательности эндонуклеаз для применения в РО-линкере могут быть выбраны на основании предпочтительной расщепляющей активности в желаемой целевой клетке (например, печени/гепатоцитах) по сравнению с нецелевой клеткой (например, почки). В этом отношении, эффективность соединения для нацеленного подавления может быть оптимизирована для желаемой ткани/клетки.

В некоторых воплощениях РО-линкер содержит динуклеотид последовательности AA, AT, AC, AG, TA, TT, TC, TG, CA, CT, CC, CG, GA, GT, GC, или GG, где C может представлять собой 5-метилцитозин, и/или T может быть замещен U. Предпочтительно межнуклеозидная связь представляет собой фосфодисложноэфирную связь. В предпочтительном воплощении РО-линкер представляет собой динуклеотид CA с по меньшей мере двумя фосфодисложноэфирными связями (одна относится к участку A). В некоторых воплощениях РО-линкер содержит тринуклеотид последовательности AAA, AAT, AAC, AAG, ATA, ATT, ATC, ATG, ACA, ACT, ACC, ACG, AGA, AGT, AGC, AGG, TAA, TAT, TAC, TAG, TTA, TTT, TTC, TAG, TCA, TCT, TCC, TCG, TGA, TGT, TGC, TGG, CAA, CAT, CAC, CAG, CTA, CTG, CTC, CTT, CCA, CCT, CCC, CCG, CGA, CGT, CGC, CGG, GAA, GAT, GAC, CAG, GTA, GTT, GTC, GTG, GCA, GCT, GCC, GCG, GGA, GGT, GGC и GGG, где C может представлять собой 5-метилцитозин и/или T может быть замещен U. Предпочтительно межнуклеозидные связи представляют собой фосфодисложноэфирные связи. В некоторых воплощениях РО-линкер содержит тетрануклеотид последовательности AAAX, AATX, AACX, AAGX, ATAX, ATTX, ATCX, ATGX, ACAX, ACTX, ACCX, ACGX, AGAX, AGTX, AGCX, AGGX, TAAX, TATX, TACX, TAGX, TTAAX, TTTX, TTCX, TAGX, TCAAX, TCTX, TCCX, TCGX, TGAX, TGTX, TG CX, TGGX, CAAX, CATX, CACX, CAGX, CTAX, CTGX, CTCX, CTTX, CCAX, CCTX, CCCX, CCGX, CGAX, CGTX, CGCX, CGGX, GAAX, GATX, GACX, CAGX, GTAX, GTTX, GTCX, GTGX, GCAX, GCTX, GCCX, GCGX, GGAX, GGTX, GGCX и GGGX, где X может быть выбран из группы, состоящей из A, T, U, G, C и их аналогов, где C может представлять собой 5-метилцитозин и/или T может быть замещен U. Предпочтительно межнуклеозидные связи представляют собой фосфодисложноэфирные связи. Следует учитывать, что относительно (естественного происхождения) нуклеоснований A, T, U, G, C, они могут быть

замещены нуклеотидными аналогами, которые функционируют в качестве эквивалентов естественных нуклеоснований (например, пара оснований с комплементарным нуклеозидом).

В некоторых воплощениях участок PL представляет собой фосфодисложноэфирный нуклеотидный линкер (РО-линкер), ковалентно прикрепленный к липофильной конъюгирующей группе, такой как липид, жирная кислота, стерол, такой как холестерол или токоферол. В некоторых воплощениях, участок PL представляет собой фосфодисложноэфирный нуклеотидный линкер (РО-линкер) ковалентно прикрепленный к группе, нацеленной на асиалогликопротеиновый рецептор, такой как GalNAc компонент-носитель.

Концепция встройки физиологически лабильного линкера между олигомером и компонентом-носителем описана подробно в WO 2014/076195 (таким образом включена посредством ссылки, в частности фигуры 3 и 4 включены посредством ссылки).

Альтернативные линкеры (участок E)

В некоторых случаях линкеры не обязательно являются физиологически лабильными, но главным образом служат для ковалентного присоединения третьего участка, например, компонента-носителя (участок C), к олигомеру (участок A). В данном документе эти линкеры также названы участок E. Олигомерные конъюгаты по настоящему изобретению могут быть сконструированы из следующих элементов участка A-C/C-A, A-PL-C/C-PL-A, A-PL-E-C/C-E-PL-A, A-E-PL-C/C-PL-E-A или A-E-C/C-E-A.

В некоторых воплощениях линкер E содержит цепочечную структуру или олигомер из повторяющихся звеньев, таких как этиленгликоль, аминокислотные звенья или аминоалкильные группы. Линкер E может обладать по меньшей мере двумя функциональными группами, одной для прикрепления к олигомеру (возможно при помощи физиологически лабильного линкера) и другой для прикрепления к компоненту-носителю. Примеры линкерных функциональных групп могут быть электрофильными для реакции с нуклеофильными группами на олигомере или компоненте-носителе или нуклеофильными для реакции с электрофильными группами. В некоторых воплощениях линкерные функциональные группы включают amino, гидроксил, карбоновую кислоту, тиол, фосфорамидат, фосфоротиоат, фосфат, фосфит, ненасыщенности (например, двойные или тройные связи), и т.п. Например, карбогидратный компонент-носитель (например, GalNAc) может быть связан с олигомером через линкер, такой как (поли)этиленгликолевый линкер (ПЭГ), такой как ди, три, тетра, пента, гексаэтиленгликолевый линкер.

В некоторых воплощениях линкер (участок E) представляет собой аминокиль, такой как C2–C36-аминокильная группа, включая, например, C6-C12-аминокильные группы. В предпочтительном воплощении линкер (участок E) представляет собой C6-аминокильную группу. Аминокильная группа может быть добавлена к олигомеру (участок A или участок A-L/L-A) как часть стандартного синтеза олигомера, например, при помощи (например, защищенные) аминокильфосфорамидита. Связующая группа между аминокилем и олигомером может представлять собой, например, фосфоротиоат или фосфодисложный эфир или одну из других нуклеозидных связующих групп, упомянутых в данном документе. Аминокильная группа ковалентно связана с 5' или 3'-концом олигомера. Коммерчески доступные аминокильные линкеры представляют собой, например, 3'-амино-модифицирующий реагент для связи с 3'-концом олигомера и для связи с 5'-концом олигомера, 5'-аминомодификатор C6 является доступным. Данные реагенты доступны от Glen Research Corporation (Sterling, Va.). Данные соединения или аналоги были применены Krieg et al, Antisense Research and Development 1991, 1, 161 для присоединения флуоресцеина к 5'-терминальному концу олигомера. Широкий спектр дополнительных линкерных групп известен в области техники и может быть полезен при прикреплении компонентов-носителей к олигомерам. Обзор многих полезных линкерных групп может быть найден, например, в Antisense Research and Applications, S. T. Crooke and B. Lebleu, Eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1993, p. 303-350. Другие соединения, такие как акридин, прикреплены 3'-терминальной фосфатной группе олигомера через полиметиленовую связь (Asseline et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 3297). Любая из вышеупомянутых групп может быть применена в качестве линкера (участок E) или комбинации с одним или более дополнительными линкерами (участок E-E' или участок E-L или L-E).

Линкеры и их применение при получении олигомерных конъюгатов предложены в области техники, например, WO 96/11205 и WO 98/52614 и U.S. Pat. Nos. 4,948,882; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,580,731; 5,486,603; 5,608,046; 4,587,044; 4,667,025; 5,254,469; 5,245,022; 5,112,963; 5,391,723; 5,510,475; 5,512,667; 5,574,142; 5,684,142; 5,770,716; 6,096,875; 6,335,432; и 6,335,437, WO 2012/083046 каждый из которых включен во всей полноте посредством ссылки. Фигура 3 представляет пример кластеров GalNAc, Conj 1, 2, 3, 4 и Conj 1a, 2a, 3a и 4a, обладающих дополнительным C6 линкером, который присоединяет кластер GalNAc к олигомеру.

Группа, нацеленная на асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R)

Как употреблено в данном документе термин «группа, нацеленная на асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R)» относится к группе, которая взаимодействует с ASGP-R и таким образом приводит олигомер в контакт с или в близость с клеткой, экспрессирующей поверхностный ASGP-R.

Конъюгирующая группа

В некоторых воплощениях компонент-носитель представляет собой конъюгирующую группу.

Кроме того, одна или более конъюгирующие группы могут быть прикреплены к олигомеру или олигомерному конъюгату в дополнение к компоненту-носителю.

В некоторых воплощениях одна или более конъюгирующая группа может быть прикреплена к олигомеру по настоящему изобретению.

Конъюгирующая группа может быть ненуклеотидной группой или неполинуклеотидной группой.

Конъюгирующая группа может повышать активность, клеточное распределение или клеточный захват олигомера по изобретению. Такие группы включают, но не ограничены, антитела, полипептиды, липидные группы, такие как холестериновая группа, холевая кислота, тиоэфир, например, гексил-S-третилтиол, тиохолестерол, алифатическую цепь, например, додекандиол или ундециловые остатки, фосфолипиды, например, ди-гексадецил-рац-глицерол или триэтиламмоний 1,2-ди-орто-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат, полиамин или полиэтиленгликолевую цепь, адамантин уксусную кислоту, пальмитиловую группу, октадециламин или гексиламино-карбонил-оксихолестериновую группу.

Олигомеры по изобретению также могут быть конъюгированы с активными лекарственными веществами, например, аспирином, ибупрофеном, лекарственными сульфамидными препаратами, антидиабетическими веществами, антибактериальными или антибиотическими веществами.

В конкретных воплощениях конъюгирующая группа представляет собой стерол, такой как холестерол.

В различных воплощениях конъюгирующая группа содержит или состоит из положительно заряженного полимера, такого как положительно заряженные пептиды, например, 1-50, например, 2-20, например 3-10 аминокислотных остатков в длину, и/или полиалкиленовый оксид, такой как полиэтиленгликоль (ПЭГ) или полипропиленгликоль - см. WO 2008/034123, таким образом, включенный посредством ссылки. Приемлемый положительно заряженный полимер, такой как полиалкиленоксид может быть прикреплен к олигомеру по изобретению через линкер, такой как высвобождаемый линкер, описанный в WO 2008/034123.

Олигомеры и олигомерные конъюгаты по настоящему изобретению могут включать в качестве конъюгирующей группы соответствующую лиганд-связывающую молекулу. Например, олигонуклеотиды могут быть конъюгированы для терапевтического введения лиганд-связывающих молекул, которые распознают молекулы клеточной поверхности, такие как согласно международной заявке на патент WO 91/04753. Лиганд-связывающая молекула может содержать, например, антитело к антигену клеточной поверхности, антитело к рецептору клеточной поверхности, фактор роста, имеющий соответствующий рецептор клеточной поверхности, антитело к такому фактору роста, или антитело, которое распознает комплекс фактора роста и его рецептора. Способы конъюгирования лиганд-связывающих молекул с олигонуклеотидами описаны подробно в WO 91/04753. Более того способы конъюгирования и способы улучшения клеточного захвата, которые могут быть применены, описаны в следующих международных заявках на патент WO 9640961, WO9964449, WO9902673, WO9803533, WO0015265 и патентах США 5856438 и 5138045.

Посредством дальнейшего примера конъюгирующая группа может представлять собой ростовой фактор, такой как трансферрин или фолат. Комплексы трансферрин-полилизин-олигонуклеотид или комплексы фолат-полилизин-олигонуклеотид могут быть получены для захвата клетками, экспрессирующими высокие уровни рецептора трансферрина или фолата. Получение трансферриновых комплексов в качестве компонентов-носителей, усиливающих захват олигонуклеотидов клетками описано Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 3410-3414 (1990). Клеточная доставка фолат-макромолекулярных конъюгатов посредством эндоцитоза, опосредованного фолатным рецептором, включая доставку антисмыслового олигонуклеотида, описана Low et al., патент США 5,108,921. Также см. Leamon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 88, 5572 (1991).

Целевая нуклеиновая кислота/ последовательность-мишень

В предпочтительных аспектах термины "целевая нуклеиновая кислота" и "последовательность-мишень", как употреблено в данном документе, относятся к ДНК или РНК, кодирующим полипептид HBx или HBsAg, такой как последовательность, содержащаяся внутри любой из SEQID No. 1 или SEQID No. 2. Термины "целевая нуклеиновая кислота" и "последовательность-мишень" таким образом включают HBx- или HBsAg-кодирующие нуклеиновые кислоты или их варианты естественного происхождения, и РНК нуклеиновые кислоты, полученные из них, предпочтительно мРНК, такую как пре-мРНК, хотя предпочтительно зрелую мРНК. В некоторых воплощениях, например, при применении в исследовании или

диагностике «целевая нуклеиновая кислота» или «последовательность-мишень» может представлять собой кДНК или синтетический олигонуклеотид, полученный из вышеупомянутых ДНК или РНК нуклеиновокислотных мишеней. Олигомер по изобретению предпочтительно способен гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой.

Идентичность/гомология

Как употреблено в данном документе, термины "гомологичный" и "гомология" являются взаимозаменяемыми с терминами "идентичный" и "идентичность".

Соответствующий/соответствовать

Термины «соответствующий» и «соответствовать» относятся к сравнению между нуклеотидной последовательностью олигомера (т.е. нуклеооснованию или последовательности нуклеооснований) или его непрерывной нуклеотидной последовательности и эквивалентной нуклеотидной последовательности дополнительной последовательности, выбранной из или i) субпоследовательности, обратного комплемента нуклеиновокислотной мишени, такой как мРНК, кодирующей последовательность целевого белка, такую как любая последовательность мРНК внутри SEQ ID NO 1 или SEQ ID NO 2 или SEQ ID NO 3 и/или ii) последовательности любой специфичной нуклеотидной последовательности, предложенной в данном документе, или ее субпоследовательности. Нуклеотидные аналоги сравнивают непосредственно с их эквивалентом или соответствующими нуклеотидами. Последовательность, которая соответствует дальнейшей последовательности i) или ii) обычно идентична сверх длины первой последовательности (такой как непрерывная нуклеотидная последовательность) или как описано в данном документе, может в некоторых воплощениях быть по меньшей мере на 80% гомологичной соответствующей последовательности, например, по меньшей мере на 85% гомологичной, по меньшей мере на 90% гомологичной, по меньшей мере на 91% гомологичной, по меньшей мере на 92% гомологичной, по меньшей мере на 93% гомологичной, по меньшей мере на 94% гомологичной, по меньшей мере на 95% гомологичной, по меньшей мере на 96% гомологичной, например по меньшей мере на 100% гомологичной (идентичной). Процент идентичности последовательности может быть вычислен за счет подсчета числа выравненных нуклеотидов, которые идентичны между двумя последовательностями, разделенного на общее число звеньев олигомера и умноженного на 100.

Термины «соответствующий нуклеотидный аналог» и «соответствующий нуклеотид» предназначены для обозначения того, что нуклеотид в последовательности нуклеотидного аналога и нуклеотид естественного

происхождения идентичны. Например, в случае, когда 2-дезоксирибозное звено нуклеотида связано с аденином, «соответствующий нуклеотидный аналог» содержит пентозное звено (отличное от 2-дезоксирибозы), связанное с аденином.

Комплементарность

Термин «комплементарность» означает, что две последовательности комплементарны, в случае, когда последовательность один связывается с антипараллельно с другой последовательностью, где 3'-конец каждой последовательности связывается с 5'-концом другой последовательности и каждый А, Т(У), G и С одной последовательности затем выровнен с Т(У), А, С и G, соответственно другой последовательности. Обычно, комплементарная последовательность олигонуклеотида по меньшей мере на 90%, предпочтительно по меньшей мере на 95%, наиболее предпочтительно на 100% комплементарна определенной последовательности.

При определении степени «комплементарности» между олигомерами по изобретению (или их участками) и последовательностью-мишенью, такой как последовательность-мишень HBx или HBsAg, степень «комплементарности» (также «гомологичности» или «идентичности») выражают в процентах идентичности (или процентах гомологичности) между последовательностью олигомера (или ее участком) и последовательностью целевого участка (или обратного комплемента целевого участка), которая наилучшим образом выровнена с ней. Процент вычисляют на основании подсчета числа выровненных оснований, которые идентичны между двумя последовательностями, разделив на общее число непрерывных звеньев олигомера и умножив на 100. При таком сравнении если существуют гзпы, предпочтительно чтобы скорее такие гзпы несовпадали, чем области, где число звеньев внутри гзпа отличается между олигомером по изобретению и целевым участком.

В частности, термин «комплементарность» означает способность к спариванию нуклеотидов между первой нуклеиновой кислотой и второй нуклеиновой кислотой. Две последовательности комплементарны в случае, когда одна может антипараллельно связываться с другой последовательностью, где 3'-конец каждой последовательности связывается с 5'-концом другой последовательности, и каждое нуклеооснование А, Т(У), G и С одной последовательности затем выравнивают с Т(У), А, С и G, соответственно, другой последовательности. При определении степени комплементарности между олигомерами по изобретению (или их участками) и последовательностью-мишенью, такой как последовательность-мишень HBx или HBsAg, степень комплементарности выражают в виде процента комплементарности

между последовательностью олигомера (или ее участком) и последовательностью целевого участка, которая наилучшим образом выравнена с ней. Процент вычисляют на основании подсчета числа выравненных оснований, которые формируют пары между 2 последовательностями, разделив на общее число непрерывных звеньев олигомера и умножив на 100. При таком сравнении нуклеосооснование/нуклеотид, который не выравнен называют несовпадением. Обычно, комплементарная последовательность олигонуклеотида по настоящему изобретению по меньшей мере на 80%, предпочтительно по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95%, более предпочтительно 95%, наиболее предпочтительно 100%, комплементарна определенной последовательности.

Термин «комплементарная последовательность» в отношении полинуклеотидной последовательности относится к нуклеотидной последовательности в другой молекуле нуклеиновой кислоты на основании правила спаривания оснований. В частности, термин или подобные термины относятся к гибридизации или спариванию нуклеотидов между нуклеотидами или нуклеиновыми кислотами, такими как, например, между двумя цепями молекулы двуцепочечной ДНК или между олигонуклеотидным праймером и сайтом связывания праймера на одноцепочечной нуклеиновой кислоте подлежащей секвенированию или амплификации. Комплементарные нуклеотиды обычно представляют собой А и Т (или А и U) или С и G. Две одноцепочечные молекулы РНК или ДНК являются по существу комплементарными в случае, когда нуклеотиды одной цепи, оптимально выравненные и сравненные и с соответствующими нуклеотидными инсерциями или делециями, парны по меньшей мере на приблизительно 95% нуклеотидам другой цепи, обычно по меньшей мере на приблизительно 98%, и более предпочтительно и более предпочтительно от приблизительно 99 до приблизительно 100%. Комплементарность полинуклеотидных последовательностей может быть идентифицирована посредством различных способов, включая применение хорошо известных компьютерных алгоритмов и программного обеспечения, например, программы BLAST.

Обратно комплементарный/обратный комплемент/обратная комплементарность

Термины «обратный комплемент» и «обратная комплементарность» употребляют в данном документе взаимозаменяемо с терминами «комплементарный» и «комплементарность».

Несовпадение

Термин «несовпадение», который иногда относится к не комплементарному нуклеооснованию, относится к нуклеооснованию или нуклеотиду в данной позиции в первой нуклеиновой кислоте, который не может быть спарен по Уотсону-Крику с соответствующим нуклеооснованием или нуклеотидом во второй нуклеиновой кислоте, в случае, когда первая нуклеиновая кислота выравнена со второй нуклеиновой кислотой. Первая нуклеиновая кислота может, например, представлять собой олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению и вторая нуклеиновая кислота может представлять собой, например, последовательность-мишень. В олигомере или олигомерном конъюгате, содержащем множественные несовпадения, несовпадения могут или быть прилегающими друг к другу, или быть разбросанными.

Их варианты естественного происхождения

Термин «их варианты естественного происхождения» относится к вариантам последовательности-мишени, которая существует в природе внутри определенной таксономической группы, такой как генотипы A-HHBV. Обычно, в случае, когда рассматриваются «варианты естественного происхождения» полинуклеотида термин также может охватывать любой аллельный вариант последовательности-мишени, кодирующей геномную ДНК, которая обнаруживается посредством хромосомных транслокаций или дупликаций и РНК, такую как мРНК, полученную из нее. «Варианты естественного происхождения» могут также включать варианты, полученные в результате альтернативного сплайсинга последовательности-мишени мРНК. В случае ссылки на специфичную полипептидную последовательность, например, термин также включает формы белка естественного происхождения, которые в следствии этого могут быть процессированы, например посредством ко- или посттрансляционных модификаций, таких как расщепление сигнального пептида, протеолитическое расщепление, гликозилирование и т.д.

Расположенный ниже

Как употреблено в данном документе термин «расположенный ниже», при употреблении со ссылкой на направление вдоль нуклеотидной последовательности означает в направлении от 5' к 3'-концу. Аналогично, термин «расположенный выше» означает направление от 3' к 5'-концу.

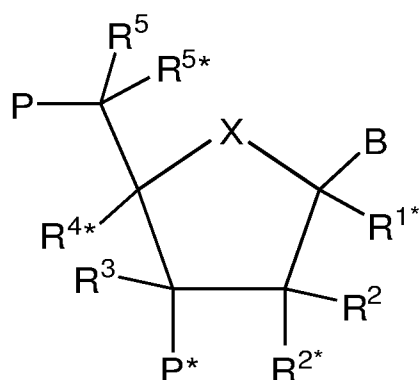
LNA

Термин «LNA» относится к бициклическому нуклеозидному аналогу, известному как «закрытая нуклеиновая кислота». Он может относиться к звену LNA или в случае применения в контексте «нуклеотида LNA», LNA относится к олигонуклеотиду, содержащему один или более бициклический нуклеотидный аналог. Нуклеотиды LNA характеризуются присутствием линкерной группы (такой как

мостик) между C2' и C4' кольца рибозы, например, как показано в качестве бирадикалов R^{4*} - R^{2*} , как описано ниже.

Как употреблено в данном документе, термины «LNA олигонуклеотид» и «LNA-модифицированный олигонуклеотид» включают любой олигонуклеотид или полностью или частично модифицированный при помощи звеньев LNA. Таким образом, LNA-модифицированный олигонуклеотид может полностью состоять из звеньев LNA или LNA-модифицированный олигонуклеотид может содержать одно звено LNA.

LNA, примененная в соединениях олигонуклеотида по изобретению предпочтительно обладают структурой формулы I



Формула 1

где для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в R или в S ориентации;

где X выбран из -O-, -S-, -N(R^{N*})-, -C(R⁶R^{6*})-, такой как в некоторых воплощениях, -O-; B выбран из водорода, возможно замещенного C₁₋₄-алкокси, возможно замещенного C₁₋₄-алкила, возможно замещенного C₁₋₄-ацилокси, нуклеоснований, включая естественного происхождения и аналогов нуклеоснований, ДНК интеркаляторов, фотохимически активных групп, термохимически активных групп, хелатных группы, репортерных групп, и лигандов; предпочтительно B является нуклеоснованием или аналогом нуклеоснования;

P означает межнуклеотидную связь с прилегающим звеном, или 5'-терминальную группу, такую как межнуклеотидная связь или 5'-терминальную группу, включающую заместитель R⁵ или эквивалентно применяемый заместитель R^{5*};

P* обозначает межнуклеотидную связь с прилегающим звеном, или 3'-терминальную группу; R^{4*} и R^{2*} вместе обозначают бивалентную линкерную группу, состоящую из 1 - 4 групп/атомов, выбранных из -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-,

-O-, -Si(R^a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R^a)-, и >C=Z, где Z выбран из -O-, -S- и -N(R^a)-, и R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, возможно замещенного C₁₋₁₂-алкила, возможно замещенного C₂₋₁₂-алкенила, возможно замещенного C₂₋₁₂-алкинила, гидрокси, возможно замещенного C₁₋₁₂-алкокси, C₂₋₁₂-алкоксиалкила, C₂₋₁₂-алкенилокси, карбокси, C₁₋₁₂-алкоксикарбонила, C₁₋₁₂-алкилкарбонила, формила, арила, арилокси-карбонила, арилокси, арилкарбонила, гетероарила, гетероарилокси-карбонила, гетероарилокси, гетероарилкарбонила, amino, моно- и ди-(C₁₋₆-алкил)амино, карбамоила, моно- и ди-(C₁₋₆-алкил)-амино-карбонила, amino-C₁₋₆-алкил-аминокарбонила, моно- и ди-(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкил-аминокарбонила, C₁₋₆-алкил-карбониламино, карбамидо, C₁₋₆-алканоилокси, сульфоно, C₁₋₆-алкилсульфонилокси, нитро, азидо, сульфанила, C₁₋₆-алкилтио, галогена, ДНК интеркаляторов, фотохимически активных групп, термохимически активных групп, хелатных групп, репортерных групп и лигандов, где арил и гетероарил могут быть возможно замещены и где два геминальных заместителя R^a и R^b вместе могут означать возможно замещенный метилен (=CH₂), где для всех хиральных центров, ассиметричные группы могут быть обнаружены или в R или в S ориентации, и;

каждый из заместителей R^{1*}, R², R³, R⁵, R^{5*}, R⁶ и R^{6*}, который присутствует, независимо выбран из водорода, возможно замещенного C₁₋₁₂-алкила, возможно замещенного C₂₋₁₂-алкенила, возможно замещенного C₂₋₁₂-алкинила, гидрокси, C₁₋₁₂-алкокси, C₂₋₁₂-алкоксиалкила, C₂₋₁₂-алкенилокси, карбокси, C₁₋₁₂-алкоксикарбонила, C₁₋₁₂-алкилкарбонила, формила, арила, арилокси-карбонила, арилокси, арилкарбонила, гетероарила, гетероарилокси-карбонила, гетероарилокси, гетероарилкарбонила, amino, моно- и ди-(C₁₋₆-алкил)амино, карбамоила, моно- и ди-(C₁₋₆-алкил)-амино-карбонила, amino-C₁₋₆-алкил-аминокарбонила, моно- и ди-(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкил-аминокарбонила, C₁₋₆-алкил-карбониламино, карбамидо, C₁₋₆-алканоилокси, сульфоно, C₁₋₆-алкилсульфонилокси, нитро, азидо, сульфанила, C₁₋₆-алкилтио, галогена, ДНК интеркаляторов, фотохимически активных групп, термохимически активных групп, хелатных групп, репортерных групп, и лигандов, где арил и гетероарил могут быть возможно замещены и где два геминальных заместителя вместе могут означать оксо, тиоксо, имино или возможно замещенный метилен; где R^N выбран из водорода и C₁₋₄-алкила, и где два прилегающих (не геминальных) заместителя могут обозначать дополнительную связь, приводящую к двойной связи; и R^{N*}, в случае когда присутствует и не вовлечен в бирадикал, выбран из водорода и C₁₋₄-алкила; и его основных солей или солей добавления

кислоты. Для всех хиральных центров, ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации.

В некоторых воплощениях, R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал, состоящий из функциональных групп, выбранных из группы, состоящей из группы, состоящей из $C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-$, $C(R^aR^b)-O-$, $C(R^aR^b)-NR^a-$, $C(R^aR^b)-S-$ и $C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-O-$, где каждый R^a и R^b может быть выбран независимо. В некоторых воплощениях R^a и R^b может быть независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила, такого как метил, например, водорода.

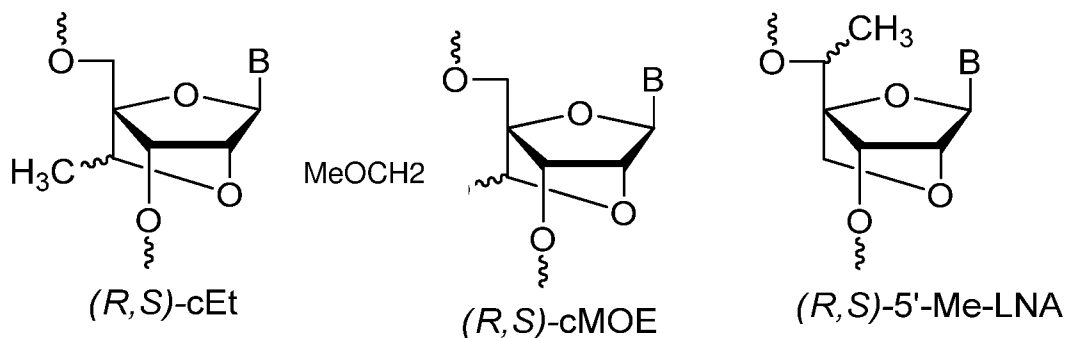
В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $-O-CH(CH_2OCH_3)-$ (2'-О-метоксиэтилбициклическую нуклеиновую кислоту - Seth et al., 2010, J. Org. Chem) – или в *R*- или в *S*- конфигурации.

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $-O-CH(CH_2CH_3)-$ (2'-О-этилбициклическую нуклеиновую кислоту - Seth et al., 2010, J. Org. Chem). – или в *R*- или в *S*-конфигурации.

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $-O-CH(CH_3)-$. – или в *R*- или в *S*-конфигурации. В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $-O-CH_2-O-CH_2-$ (Seth et al., 2010, J. Org. Chem).

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $-O-NR-CH_3-$ - (Seth et al., 2010, J. Org. Chem).

В некоторых воплощениях звенья LNA обладают структурой, выбранной из следующей группы:



В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5*} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила или замещенного C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкоксила, замещенного C_{1-6} -алкоксила, ацила, замещенного ацила, C_{1-6} -аминоалкила или замещенного C_{1-6} -аминоалкила. Для всех хиральных заместителей ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации.

В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5*} представляют собой водород.

В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила или замещенного C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкоксила, замещенного C_{1-6} -алкоксила, ацила, замещенного ацила, C_{1-6} -аминоалкила или замещенного C_{1-6} -аминоалкила. Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации.

В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 представляют собой водород.

В некоторых воплощениях R^5 и R^{5*} каждый независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, и $-CH=CH_2$. Соответственно в некоторых воплощениях или R^5 или R^{5*} представляют собой водород, где другая группа (R^5 или R^{5*} соответственно) выбрана из группы, состоящей из C_{1-5} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, замещенного C_{1-6} -алкила, замещенного C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкинила или замещенного ацила ($-C(=O)-$); где каждая замещенная группа является моно- или полизамещенной при помощи заместителей, выбранных из галогена, C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, замещенного C_{2-6} -алкинила, OJ_1 , SJ_1 , NJ_1J_2 , N_3 , $COOJ_1$, CN , $O-C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=NH)NJ$, J_2 или $N(H)C(=X)N(H)J_2$, где X представляет собой O или S; и каждый J_1 и J_2 представляет собой независимо H, C_{1-6} -алкил, замещенный C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, замещенный C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, замещенный C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -аминоалкил, замещенный C_{1-6} -аминоалкил или защитную группу. В некоторых воплощениях или R^5 или R^{5*} замещены C_{1-6} -алкилом. В некоторых воплощениях или R^5 или R^{5*} замещен метиленом, где группа предпочтительных заместителей включает одну или более группу, независимо выбранную из F, NJ_1J_2 , N_3 , CN , OJ_1 , SJ_1 , $O-C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=NH)NJ$, J_2 или $N(H)C(O)N(H)J_2$. В некоторых воплощениях каждый J_1 и J_2 независимо представляют собой H или C_{1-6} -алкил. В некоторых воплощениях или R^5 или R^{5*} представляет собой метил, этил или метоксиметил. В некоторых воплощениях или R^5 или R^{5*} представляют собой метил. В дальнейшем воплощении или R^5 или R^{5*} представляет собой этиленил. В некоторых воплощениях или R^5 или R^{5*} представляет собой замещенный ацил. В некоторых воплощениях или R^5 или R^{5*} представляет собой $C(=O)NJ_1J_2$. Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации. Такие 5' модифицированные бициклические нуклеотиды раскрыты в WO 2007/134181, который таким образом включен во всей полноте посредством ссылки.

В некоторых воплощениях В представляет собой нуклеооснование, включая аналоги нуклеооснований и нуклеооснования естественного происхождения, такие

как пуринил и пиримидин или замещенный пуринил и замещенный пиримидин, такие как нуклеосид, упомянутое в настоящем документе, выбранное из группы, состоящей из аденина, цитозина, тимина, аденина, урацила и/или модифицированного или замещенного нуклеосида, такого как 5-тиазоло-урацил, 2-тио-урацил, 5-пропинил-урацил, 2'-тио-тимин, 5-метилцитозин, 5-тиозоло-цитозин, 5-пропинил-цитозин и 2,6-диаминопурин.

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал, выбранный из $-C(R^aR^b)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-O-$, $-C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-$, $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-N(R^c)-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-N(R^e)-$, $-C(R^aR^b)-N(R^c)-O-$, и $-C(R^aR^b)-S-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-S-$, где R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f каждый независимо выбран из водорода, возможно замещенного C_{1-12} -алкила, возможно замещенного C_{2-12} -алкенила, возможно замещенного C_{2-12} -алкинила, гидрокси, C_{1-12} -алкокси, C_{2-12} -алкоксиалкила, C_{2-12} -алкенилокси, карбокси, C_{1-12} -алкоксикарбонила, C_{1-12} -алкилкарбонила, формила, арила, арилокси-карбонила, арилокси, арилкарбонила, гетероарила, гетероарилокси-карбонила, гетероарилокси, гетероарил карбонила, amino, моно- и ди(C_{1-6} -алкил)амино, карбамоила, моно- и ди(C_{1-6} -алкил)-аминокарбонила, amino- C_{1-6} -алкил-аминокарбонила, моно- и ди(C_{1-6} -алкил)амино- C_{1-6} -алкил-аминокарбонила, C_{1-6} -алкил-карбониламино, карбамидо, C_{1-6} -алканоилокси, сульфоно, C_{1-6} -алкилсульфонилокси, нитро, азидо, сульфанила, C_{1-6} -алкилтио, галогена, ДНК интеркаляторов, фотохимически активных групп, термохимически активных групп, хелатных групп, репортерных групп и лигандов, где арил и гетероарил могут быть возможно замещены и где два геминальных заместителя R^a и R^b вместе могут означать возможно замещенный метилен ($=CH_2$). Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации.

В дальнейшем воплощении R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал (бивалентную группу), выбранный из $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-O-$, $-CH_2-N(CH_3)-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH(CH_3)-O-$ и $-CH(CH_2-O-CH_3)-O-$ и/или $-CH_2-CH_2-$ и $-CH=CH-$. Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации.

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $C(R^aR^b)-N(R^c)-O-$, где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила или замещенного C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкоксила, замещенного C_{1-6} -алкоксила, ацила, замещенного ацила, C_{1-6} -аминоалкила или замещенного C_{1-6} -

аминоалкила, такого как водород, и; где R^c выбран из группы, состоящей из водорода, галогена C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила или замещенного C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкоксила, замещенного C_{1-6} -алкоксила, ацила, замещенного ацила, C_{1-6} -аминоалкила или замещенного C_{1-6} -аминоалкила, такого как водород.

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-O-$, где R^a , R^b , R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила или замещенного C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкоксила, замещенного C_{1-6} -алкоксила, ацила, замещенного ацила, C_{1-6} -аминоалкила или замещенного C_{1-6} -аминоалкила, например, водорода.

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} формируют бирадикал $-CH(Z)-O-$, где Z выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, замещенного C_{1-6} -алкила, замещенного C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкинила, ацила, замещенного ацила, замещенного амида, тиола или замещенного тио; и где каждая из замещенных групп независимо является моно или полизамещенной возможно защитными замещающими группами, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксила, OJ_1 , 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 каждый J_1 , J_2 и J_3 независимо представляет собой H или C_{1-6} -алкил, и X представляет собой O , S или NJ_1 . В некоторых воплощениях Z представляет собой C_{1-6} -алкил или замещенный C_{1-6} -алкил. В некоторых воплощениях Z представляет собой метил. В некоторых воплощениях Z замещен C_{1-6} -алкилом. В некоторых воплощениях упомянутая замещающая группа представляет собой C_{1-6} -алкокси. В некоторых воплощениях Z представляет собой CH_3OCH_2- . Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в R или в S ориентации. Такие бициклические нуклеотиды раскрыты в US 7,399,845, который таким образом включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5*} представляют собой водород. В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^{3*} представляют собой водород и один или оба из R^5 , R^{5*} могут представлять собой иное, чем водород, как описано выше и в WO 2007/134181.

В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал, который содержит замещенную аминогруппу в мостике, например состоит из или содержит бирадикал $-CH_2-N(R^c)-$, где R^c представляет собой C_{1-12} -алкилокси. В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал $-Cq_3q_4-NOR-$, где q_3 и q_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила

или замещенного C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-алкоксила, замещенного C₁₋₆-алкоксила, ацила, замещенного ацила, C₁₋₆-аминоалкила или замещенного C₁₋₆-аминоалкила; где каждая замещенная группа является независимо моно или поли замещенной замещающими группами, независимо выбранными из галогена, OJ₁, SJ₁, NJ₁J₂, COOJ₁, CN, O-C(=O)NJ₁J₂, N(H)C(=NH)NJ₁J₂ или N(H)C(=X=N(H)J₂, где X представляет собой O или S; и каждый из J₁ и J₂ независимо представляет собой, H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₁₋₆-аминоалкил или защитную группу. Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации. Такие бициклические нуклеотиды раскрыты в WO2008/150729, который включен в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. В некоторых воплощениях R^{1*}, R², R³, R⁵, R^{5*} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆-алкила, замещенного C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, замещенного C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила или замещенного C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-алкоксила, замещенного C₁₋₆-алкоксила, ацила, замещенного ацила, C₁₋₆-аминоалкила или замещенного C₁₋₆-аминоалкила. В некоторых воплощениях R^{1*}, R², R³, R⁵, R^{5*} представляют собой водород. В некоторых воплощениях R^{1*}, R², R³ представляют собой водород и один или более R⁵, R^{5*} могут представлять собой иное, чем водород, как описано выше и в WO 2007/134181. В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} вместе означают бирадикал(бивалентную группу) C(R^aR^b)-O-, где R^a и R^b каждый независимо представляют собой галоген, C₁-C₁₂-алкил, замещенный C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, замещенный C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, замещенный C₂-C₁₂-алкинил, C₁-C₁₂-алкокси, замещенный C₁-C₁₂-алкокси, OJ₁SJ₁, SOJ₁, SO₂J₁, NJ₁J₂, N₃, CN, C(=O)OJ₁, C(=O)NJ₁J₂, C(=O)J₁, O-C(=O)NJ₁J₂, N(H)C(=NH)NJ₁J₂, N(H)C(=O)NJ₁J₂ или N(H)C(=S)NJ₁J₂; или R^a и R^b вместе представляют собой =C(q₃)(q₄); q₃ и q₄ каждый независимо представляют собой H, галоген, C₁-C₁₂-алкил или замещенный C₁-C₁₂-алкил; каждая замещенная группа независимо является моно или полизамещенной замещающей группой, независимо выбранной из галогена, C₁-C₆-алкила, замещенного C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, замещенного C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, замещенного C₂-C₆-алкинила, OJ₁, SJ₁, NJ₁J₂, N₃, CN, C(=O)OJ₁, C(=O)NJ₁J₂, C(=O)J₁, O-C(=O)NJ₁J₂, N(H)C(=O)NJ₁J₂ или N(H)C(=S)NJ₁J₂. и; каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, замещенный C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, замещенный C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, замещенный C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-аминоалкил, замещенный C₁-C₆-аминоалкил или защитную группу. Такие соединения раскрыты в WO2009006478A, включенный в данный документ во всей полноте посредством ссылки.

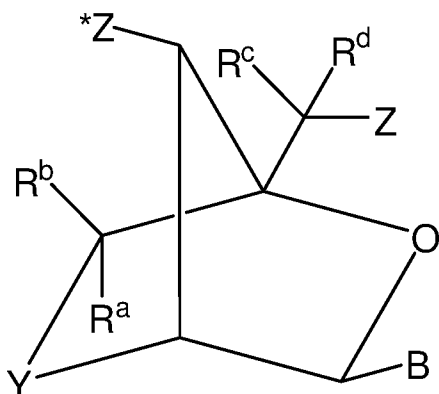
В некоторых воплощениях R^{4*} и R^{2*} формируют бирадикал - Q -, где Q представляет собой $C(q_1)(q_2)C(q_3)(q_4)$, $C(q_1)=C(q_3)$, $C[=C(q_1)(q_2)]-C(q_3)(q_4)$ или $C(q_1)(q_2)-C[=C(q_3)(q_4)]$; q_1 , q_2 , q_3 , q_4 каждый независимо представляют собой H, галоген, C_{1-12} -алкил, замещенный C_{1-12} -алкил, C_{2-12} -алкенил, замещенный C_{1-12} алкокси, OJ_1 , SJ_1 , SOJ_1 , SO_2J_1 , NJ_1J_2 , N_3 , CN , $C(=O)OJ_1$, $C(=O)-NJ_1J_2$, $C(=O) J_1$, $C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=NH)NJ_1J_2$, $N(H)C(=O)NJ_1J_2$ или $N(H)C(=S)NJ_1J_2$; каждый J_1 и J_2 независимо представляют собой H, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -аминоалкил или защитную группу; и возможно, где в случае, когда Q представляет собой $C(q_1)(q_2)(q_3)(q_4)$ и один из q_3 или q_4 представляет собой CH_3 , по меньшей мере один из других q_3 или q_4 или один из q_1 и q_2 представляют собой иное, чем H.

В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5*} представляют собой водород. Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации. Такие бициклические нуклеотиды раскрыты в WO2008/154401, который включен в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5*} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, замещенного C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, замещенного C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила или замещенного C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкоксила, замещенного C_{1-6} -алкоксила, ацила, замещенного ацила, C_{1-6} -аминоалкила или замещенного C_{1-6} -аминоалкила. В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5*} представляют собой водород. В некоторых воплощениях R^{1*} , R^2 , R^3 представляют собой водород и один или оба R^5 , R^{5*} могут представлять собой иное, чем водород, как описано выше и в WO 2007/134181 или WO2009/067647 (аналоги альфа-L-бициклических нуклеиновых кислот).

Дополнительные бициклические нуклеозидные аналоги и их применение в антисмысловых олигонуклеотидах раскрыты в WO2011/115818, WO2011/085102, WO2011/017521, WO09/100320, WO10/036698, WO09/124295 и WO09/006478.

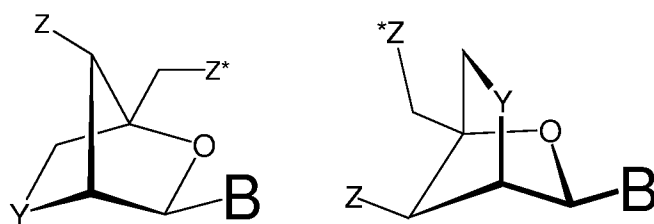
Такие нуклеозидные аналоги могут в некоторых аспектах быть полезны в соединениях по настоящему изобретению.

В некоторых воплощениях LNA, примененная в олигонуклеотидных соединениях по изобретению предпочтительно обладает структурой общей формулы II:

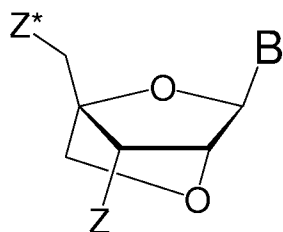


Формула II

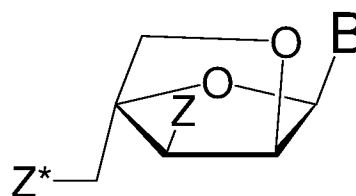
где Y выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-CH_2O-$, $-S-$, $-NH-$, $N(R^e)$ и/или $-CH_2-$; Z и Z^* независимо выбраны из межнуклеотидной связи, R^H , терминальной группы или защитной группы; B представляет собой нуклеотидную группу естественного или неестественного происхождения (нуклеобазу) и R^H выбран из водорода, и C_{1-4} -алкила; R^a , R^b , R^c , R^d и R^e возможно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного C_{1-12} -алкила, возможно замещенного C_{2-12} -алкенила, возможно замещенного C_{2-12} -алкинила, гидрокси, C_{1-12} -алкокси, C_{2-12} -алкоксиалкила, C_{2-12} -алкенилокси, карбокси, C_{1-12} -алкоксикарбонила, C_{1-12} -алкилкарбонила, формила, арила, арилокси-карбонила, арилокси, арилкарбонила, гетероарила, гетероарилокси-карбонила, гетероарилокси, гетероарилкарбонила, amino, моно- и ди(C_{1-6} -алкил)амино, карбамоила, моно- и ди(C_{1-6} -алкил)-аминокарбонила, amino- C_{1-6} -алкил-аминокарбонила, моно- и ди(C_{1-6} -алкил)амино- C_{1-6} -алкил-аминокарбонила, C_{1-6} -алкил-карбониламино, карбамидо, C_{1-6} -алканоилокси, сульфоно, C_{1-6} -алкилсульфонилокси, нитро, азидо, сульфанила, C_{1-6} -алкилтио, галогена, ДНК интеркаляторов, фотохимически активных групп, термохимически активных групп, хелатных групп и лигандов, где арил и гетероарил возможно могут быть замещены и где два геминальных заместителя R^a и R^b вместе могут означать возможно замещенный метилен ($=CH_2$); и R^H выбран из водорода и C_{1-4} -алкила. В некоторых воплощениях R^a , R^b , R^c , R^d и R^e возможно независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила, такого как метил. Для всех хиральных центров ассиметричные группы могут быть или в *R* или в *S* ориентации, например, два примера стереохимических изомеров включают бета-D и альфа-L изоформы, которые могут быть проиллюстрированы следующим образом:



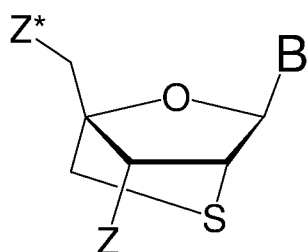
Конкретные примеры звеньев LNA приведены ниже:



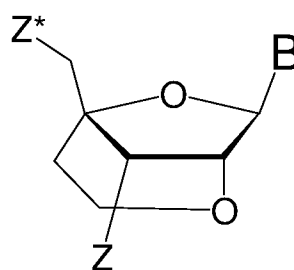
β -D-окси-LNA



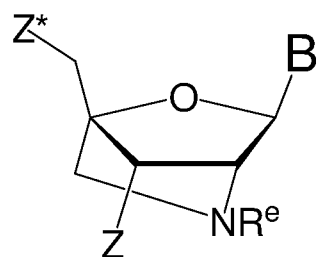
α -L-окси-LNA



β -D-тио-LNA



β -D-ENA



β -D-амино-LNA

Термин «тио-LNA» подразумевает закрытый нуклеотид, в котором Y в общей формуле, упомянутой выше, выбран из S или $-\text{CH}_2\text{-S}-$. Тио-LNA может быть как в бета-D, так и в альфа-L-конфигурации.

Термин «амино-LNA» подразумевает закрытый нуклеотид, в котором Y в общей формуле, упомянутой выше, выбран из $-\text{N}(\text{H})-$, $\text{N}(\text{R})-$, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{H})-$ и $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R})-$, где R выбран из водорода и C_{1-4} -алкила. Амино-LNA может быть как в бета-D, так и в альфа-L-конфигурации.

Термин «окси-LNA» подразумевает закрытый нуклеотид, в котором Y в общей формуле, упомянутой выше, представляет собой -O-. Окси-LNA может быть как в бета-D, так и в альфа-L-конфигурации.

Термин «ENA» подразумевает закрытый нуклеотид, в котором Y в общей формуле, упомянутой выше, представляет собой -CH₂-O- (где атом кислорода -CH₂-O- прикреплен к 2'-позиции относительно основания B). R^e представляет собой водород или метил.

В некоторых примерах воплощений LNA выбрана из бета-D-окси-LNA, альфа-L-окси-LNA, бета-D-амино-LNA и бета-D-тио-LNA, в частности бета-D-окси-LNA.

LNA-модифицированные антисмысловые олигонуклеотиды могут быть применены в комбинациях. Например, смесь различных LNA-модифицированных олигонуклеотидов, направленных против различных участков одного и того же гена, может быть введена одновременно или отдельно.

«Хэдмер» (англ. – headmer)

«хэдмер» определен как олигомер, содержащий участок X' и участок Y', который прилежит к нему, с 5'-звена участка Y', связанного с 3'-звеном участка X'. Участок X' содержит непрерывный участок нуклеозидных аналогов, не привлекающих РНКазу, и участок Y' содержит непрерывный участок (такой как по меньшей мере 7 непрерывных звеньев) звеньев ДНК или звеньев нуклеозидного аналога, распознаваемых и расщепляемых РНКазой.

«Тэйлмер» (англ. - tailmer)

«тэйлмер» определен как олигомер, содержащий участок X'' и участок Y'', который прилегает к нему, с 5'-звена участка Y'', связанного с 3'-звеном участка X''. Участок X'' содержит непрерывный участок (такой как по меньшей мере 7 непрерывных звеньев) звеньев ДНК и звеньев нуклеозидного аналога, распознаваемых или расщепляемых РНКазой и участок X'' содержит непрерывный участок нуклеозидных аналогов, не привлекающих РНКазу.

Химерные олигомеры/миксмеры

«Химерные» олигомеры, называемые «миксмеры» состоят из альтернативной композиции (i) звеньев ДНК или звеньев нуклеозидного аналога, распознаваемых или расщепляемых РНКазой, и (ii) звеньев нуклеозидного аналога, не привлекающего РНКазу.

Фотохимически активные группы

В настоящем контексте термин «фотохимически активные группы» относится к соединениям, которые способны подвергаться химическим реакциям под действием облучения светом. Иллюстративные примеры функциональных групп в

данном документе представляют собой хиноны, в частности 6-метил-1,4-нафтохинон, антрахинон, нафтохинон, и 1,4-диметил-антрахинон, диазирин, ароматические азиды, бензофеноны, псоралены, диазо соединения и диазирино соединения.

Основанный на

Как употреблено в данном документе, «основанный на» означает, что олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит по меньшей мере 80%, предпочтительно 85%, предпочтительно 90%, предпочтительно 95%, предпочтительно все нуклеотиды корового мотива или последовательности и возможно, где один или более нуклеотид может представлять собой модифицированный нуклеотид.

Соответственно, в определенных воплощениях, термин «основанный на» означает, что олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит все нуклеотиды корового мотива или последовательности, и возможно где один или более нуклеотид может представлять собой модифицированный нуклеотид.

Для конкретных воплощений термин «основанный на» означает, что олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит все нуклеотиды корового мотива или последовательности, и где один или более нуклеотид представляет собой модифицированный нуклеотид.

Для конкретных воплощений термин «основанный на» означает, что олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, предпочтительно по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95%, предпочтительно все нуклеотиды корового мотива или последовательности, и где один или более нуклеотид может представлять собой модифицированный нуклеотид; и где упомянутый олигомер представляет собой гзпмер мотива X-Y-Z, где каждый из X и Z независимо представляет собой крыло, содержащее по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и Y представляет собой центральный участок нуклеотидов.

Соответственно, для определенных воплощений, термин «основанный на» означает, что олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит все нуклеотиды корового мотива или последовательности, и где один или более нуклеотид может представлять собой модифицированный нуклеотид; и где упомянутый олигомер является гзпмером мотива X-Y-Z, где каждый X и Z независимо представляет собой крыло, содержащее по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, и Y представляет собой центральный участок нуклеотидов.

Стабильность

Термин «стабильность» в отношении образования дуплета или триплета обычно указывает на то, насколько сильно антисмысловой олигонуклеотид связывается со своей предполагаемой последовательностью-мишенью; в частности, «стабильность» означает свободную энергию образования дуплета или триплета при физиологических условиях. Температура плавления при стандартных условиях, например, как описано ниже, является удобной мерой стабильности дуплета и/или триплета. Предпочтительно антисмысловые олигонуклеотиды по изобретению выбраны так, что имеют температуры плавления по меньшей мере 45°C, в случае измерения в 100 mM NaCl, 0,1 mM ЭДТА и 10 mM водном растворе фосфатного буфера, pH 7,0 при концентрации цепей как антисмыслового олигонуклеотида, так и целевой нуклеиновой кислоты 1,5 мкМ. Таким образом, при применении при физиологических условиях, образованию дуплета или триплета будет благоприятствовать состояние, при котором антисмысловой олигонуклеотид и мишень диссоциированы. Следует понимать, что стабильный дуплет или триплет может в некоторых воплощениях включать несовпадения между парами оснований и/или триплетами оснований в случае триплетов. Предпочтительно LNA модифицированные антисмысловые олигонуклеотиды по изобретению формируют абсолютно совпадающие дуплеты и/или триплеты с их целевыми нуклеиновыми кислотами.

Сильный ингибитор

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат представляет собой сильный ингибитор, в частности HBx или HBsAg.

Как употреблено в данном, документе фраза «сильный ингибитор» относится к олигомеру с IC₅₀ менее чем 5 нМ, как определено посредством трансфекционного анализа с применением липофектамина. В некоторых воплощениях IC₅₀ составляет менее 4 нМ, например, менее 2 нМ.

«Сильный ингибитор», как употреблено в данном документе посредством «гимнозис», где гимнозис описывает доставку олигомера в культивированные клетки без применения трансфекционного агента, относится к IC₅₀ менее чем 5 мкМ в анализе гимнозиса или в *in vivo* AAV/HBV мышинной модели. В некоторых воплощениях IC₅₀ составляет менее чем 2 мкМ, например, менее 1 мкМ.

Лечить/лечение

Термины «лечить/лечение» и т.д. включают одно или более из устранения, облегчения, предупреждения или детекции. В определенных воплощениях термины «лечить/лечение» и т.д. означают устранение или облегчение. Термин

«облегчение» включает облегчение симптомов и/или состояний, сопутствующих или ассоциированных с вирусным заболеванием.

Таким образом, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к олигомерам или олигомерным конъюгатам, приемлемым для и их применениям и способам их применения для устранения, облегчения, предупреждения или детекции вирусного заболевания.

Соответственно в определенных аспектах настоящее изобретение относится к олигомерам или олигомерным конъюгатам, приемлемым для и их применениям и способам их применения для устранения или облегчения вирусного заболевания.

В некоторых воплощениях термин «лечение», как употреблено в данном документе, относится или к лечению существующего заболевания (например, заболевания или расстройства, как употреблено в данном документе), или предупреждению заболевания, т.е. профилактики. Поэтому следует понимать, что лечение, как рассмотрено в данном документе, может в некоторых воплощениях быть профилактическим.

«Лечение» заболевания или состояния у субъекта или «лечение» субъекта, имеющего заболевание или состояние относящееся к подверганию индивидуума фармацевтическому лечению, например, введению лекарственного средства, такому что по меньшей мере один симптом или состояние ослаблены или стабилизированы.

Пациент, нуждающийся в лечении, представляет собой пациента, страдающего от или вероятно страдающего от заболевания.

Посредством «профилактическое лечение» заболевания или состояния у субъекта подразумевают снижение или элиминацию риска развития (т.е. инцидент) или снижение тяжести заболевания или состояния перед проявлением по меньшей мере одного симптома заболевания.

Агент

Термин «агент» означает любое соединение, например, антитело или терапевтический агент, детектируемую метку (например, маркер, метка или визуализирующее соединение).

Терапевтический агент

Термин «терапевтический агент» означает любое соединение, обладающее биологической активностью. Терапевтические агенты могут быть полезны для лечения состояний или заболеваний. Конкретные агенты по изобретению могут представлять собой олигомеры. Конкретные терапевтические агенты могут

представлять собой олигомеры или олигомерные конъюгаты по настоящему изобретению.

Доставка упомянутого олигомера в печень

Как употреблено в данном документе, термин «доставка упомянутого олигомера в печень» относится к способу, посредством которого олигомер приводят в контакт с или в близость с клетками или тканями печени. Это включает доставку олигомера в кровеносную сеть внутри или вокруг печени. Олигомер может быть доставлен или перенесен из участка попадания в тело к печени или тканям вокруг печени.

Доставка упомянутого олигомера к гепатоцитам

Как употреблено в данном документе, термин «доставка упомянутого олигомера к гепатоцитам» относится к способу, которым олигомер приводят в контакт с или в близость с гепатоцитом печени. Это включает доставку олигомера в кровяную сеть внутри или вокруг гепатоцита. Олигомер может быть доставлен или перенесен из участка попадания в тело к гепатоциту.

Вирусное заболевание

Термин «вирусное заболевание» в контексте настоящего изобретения относится к любому расстройству или заболеванию, которое ассоциировано с вирусной инфекцией.

Фармацевтические носители/фармацевтически приемлемые носители

«Фармацевтические носители» или «фармацевтически приемлемые носители» следует отличать от «компонент-носитель» по изобретению, как описано выше. «Фармацевтический носитель» и «компонент-носитель» являются взаимоисключающими терминами в контексте настоящего изобретения.

Введение

Термин «введение» предназначен для обозначения способа доставки, включая, но не ограничено, интраартериально, интраназально, интраперитонеально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, чрескожно или перорально. Ежедневная доза может быть разделена на одну, две и более дозы в приемлемой форме, подлежащей введению один, два или более раз в течение периода времени.

Подробное описание изобретения

Введение

Настоящее изобретение относится к олигомерам (также рассматриваемым в качестве олигомерных молекул) и/или олигомерным конъюгатам.

Олигомеры и олигомерные конъюгаты полезны для лечения вирусного заболевания.

В конкретных воплощениях олигомеры и олигомерные конъюгаты по изобретению способны модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV.

Олигомеры по изобретению могут быть конъюгированы с компонентом-носителем.

Предпочтительно компонент-носитель может быть способен к доставке олигомера к печени субъекта, подлежащего лечению.

Настоящее изобретение таким образом использует олигомеры и олигомерные конъюгаты для применения при модулировании функции нуклеиновокислотных молекул, кодирующих HBx или HBsAg HBV, таких как HBV нуклеиновокислотной молекулы, представленной в виде SEQID № 1 или SEQID № 2, и вариантов таких нуклеомолекул естественного происхождения, кодирующих HBV HBx или HBV HBsAg.

Свойства олигомеров

Олигомер или олигомер олигомерного конъюгата могут состоять из или содержать непрерывную нуклеотидную последовательность длиной 8-50, 8-30, 8-25, 8-20, 8-18, 8-17, 8-16, 8-15, 8-14, 8-13 или 8-12 нуклеотидов, предпочтительно 8-16 нуклеотидов в длину, более предпочтительно длиной 10 - 20 нуклеотидов.

Для некоторых воплощений олигомер или олигомер олигомерного конъюгата могут содержать или состоять из непрерывной нуклеотидной последовательности длиной 10–50, например, 10–30, 10-20, 10-18, 10-17, 10-16, 10-15, 10-14, 10-13 или 10-12 нуклеотидов ну, предпочтительно длиной 10-20 нуклеотидов, более предпочтительно длиной 10-18 нуклеотидов, наиболее предпочтительно длиной 10-16 нуклеотидов.

Для некоторых воплощений олигомер или олигомер олигомерного конъюгата может содержать или состоять из непрерывной нуклеотидной последовательности длиной 12–50, например, длиной 12–30, 12-20, 12-18, 12-17, 12-16, 12-15, 12-14 или 12-13 нуклеотидов, предпочтительно длиной 12-16 нуклеотидов.

Для некоторых воплощений олигомер или олигомер олигомерного конъюгата могут содержать или состоять из непрерывной нуклеотидной последовательности длиной 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов.

Для некоторых воплощений олигомер или олигомерный компонент олигомерных конъюгатов по настоящему изобретению может содержать или состоять из непрерывной нуклеотидной последовательности всего длиной 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 непрерывных нуклеотидов.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит или состоит из непрерывной нуклеотидной последовательности длиной всего 8–22, например, 8-20, например 8–18, например, 8–17 или 8–16, непрерывных нуклеотидов.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит или состоит из непрерывной нуклеотидной последовательности длиной всего 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 непрерывных нуклеотидов.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит или состоит из непрерывной нуклеотидной последовательности длиной всего 15 или 16 непрерывных нуклеотидов.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по изобретению состоит из не более чем 22 нуклеотидов, например, не более чем 20 нуклеотидов, например, не более чем 18 нуклеотидов, например, 15, 16 или 17 нуклеотидов.

В некоторых воплощениях, предпочтительно олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по изобретению содержит менее 20 нуклеотидов.

Следует понимать, что в случае когда диапазон приведен для длины олигомера или непрерывной нуклеотидной последовательности он включает меньшую и большую длину, приведенную в диапазоне, например, (или между) 10–30, включают как 10, так и 30.

Длина олигонуклеотидных групп достаточна большая для уверенности в том, что специфичное связывание имеет место только с желаемым целевым полинуклеотидом, а не с другими случайными сайтами, как пояснено во многих ссылках, Rosenberg et.al., Международная заявка на патент PCT/US92/05305; или Szostak et al., *Meth. Enzymol*, 68:419-429 (1979). Верхний предел длины определен несколькими факторами, включая сложности и дороговизну синтеза и очистки олигомеров свыше 30-40 нуклеотидов в длину, большей толерантностью более длинных олигонуклеотидов к несовпадениям, чем более коротких, или из-за присутствия модификаций для усиления связывания или специфичности, или при желании связывания дуплета или триплета и т.п.

Олигомер или олигомер олигомерного конъюгата может содержать или состоять из простой последовательности нуклеотидов естественного происхождения – предпочтительно 2'-дезоксинуклеотидов (в данном документе обычно упоминаемы как «ДНК»), а также возможно рибонуклеотидов (обычно упоминаемых в данном

документе как «РНК»), или комбинации таких нуклеотидов естественного происхождения и одного или более нуклеотидов не естественного происхождения, т.е. нуклеотидных аналогов. Такие нуклеотидные аналоги могут соответственно повышать аффинность олигомера к последовательности-мишени.

Примеры приемлемых и предпочтительных нуклеотидных аналогов предложены в WO2007/031091 или упомянуты в данном документе.

Примеры нуклеотидных аналогов включают нуклеотиды, которые могут быть модифицированы. Примеры таких модификаций включают модификации сахарной группы для получения 2'-замещающей группы или для получения соединенной мостиковой связью (закрытая нуклеиновая кислота) структуры, которая повышает аффинность связывания и также может обеспечить повышенную устойчивость к нуклеазам. Данные модифицированные нуклеотидные аналоги могут таким образом быть усиливающими аффинность нуклеотидными аналогами.

Включение усиливающих аффинность нуклеотидных аналогов в олигомер или олигомер олигомерного конъюгата, такого как LNA или 2'-замещенные сахара, позволяет уменьшить размер специфично связывающегося олигомера, а также могут уменьшать верхний предел размера олигомера до того, как будет иметь место его неспецифичное или ошибочное связывание.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит по меньшей мере один нуклеотидный аналог. В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит по меньшей мере 2 нуклеотидных аналога. В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит 2-8 нуклеотидных аналога, например, 6 или 7 нуклеотидных аналогов. В самых предпочтительных воплощениях по меньшей мере один из упомянутых нуклеотидных аналогов представляет собой закрытую нуклеиновую кислоту (LNA); например, по меньшей мере 2, 3 или по меньшей мере 4, или по меньшей мере 5, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7, или 8, нуклеотидных аналогов могут представлять собой LNA. В некоторых воплощениях все нуклеотидные аналоги могут представлять собой LNA.

Следует учитывать, что при ссылке на предпочтительный мотив нуклеотидной последовательности или нуклеотидную последовательность, которая состоит только из нуклеотидов, олигомеры или олигомерные конъюгаты по изобретению, которые определены посредством этой последовательности, могут содержать соответствующий нуклеотидный аналог вместо одного или более нуклеотидов, присутствующих в упомянутой последовательности, такой как звенья

LNA или другие нуклеотидные аналоги, повышающие стабильность дуплета / T_m олигомера/ дуплета-мишени (т.е. усиливающие аффинность нуклеотидные аналоги).

Предпочтительный нуклеотидный аналог представляет собой LNA, такую как окси-LNA (такую как бета-D-окси-LNA, и альфа-L-окси-LNA), и/или аминокс-LNA (такую как бета-D-аминокс-LNA и альфа-L-аминокс-LNA) и/или тио-LNA (такую как бета-D-тио-LNA и альфа-L-тио-LNA) и/или ENA (такую как бета-D-ENA и альфа-L-ENA). Наиболее предпочтительна бета-D-окси-LNA.

В некоторых воплощениях нуклеотидные аналоги, присутствующие в олигомере или олигомере олигомерного конъюгата по изобретению (таком как участок W и участок Y гэлмеров – как упомянутого в данном документе), независимо выбраны из, например: звеньев 2'-О-алкил-РНК, звеньев 2'-амино-ДНК, звеньев 2'-фтор-ДНК, звеньев LNA, арабинонуклеиновой кислоты (АНК), звеньев 2'-фтор-АНК, звеньев HNA, звеньев ИНК (интеркалирующей нуклеиновой кислоты -Christensen, 2002. Nucl.Acids. Res. 2002 30: 4918-4925, включенной в данный документ посредством ссылки) и звеньев 2'-МОЕ. В некоторых воплощениях существует только один из вышеупомянутых типов нуклеотидных аналогов, присутствующих в олигомере по изобретению или его непрерывной нуклеотидной последовательности.

В некоторых воплощениях нуклеотидные аналоги представляют собой 2'-О-метоксиэтил-РНК (2'-МОЕ), звенья 2'-фтор-ДНК или нуклеотидные аналоги LNA, и например, олигонуклеотид по изобретению может содержать нуклеотидные аналоги, которые независимо выбраны из данных трех типов аналогов или могут содержать только один тип аналога, выбранного из трех типов. В некоторых воплощениях по меньшей мере один из упомянутых нуклеотидных аналогов представляет собой 2'-МОЕ-RNA, такой как 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2'-МОЕ-РНК нуклеотидные звенья. В некоторых воплощениях по меньшей мере один из упомянутых нуклеотидных аналогов представляет собой 2'-фтор-ДНК, такую как 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 2'-фтор-ДНК нуклеотидных звена.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по изобретению содержит по меньшей мере одно звено закрытой нуклеиновой кислоты (LNA), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 звеньев LNA, например, 3 – 7 или 4 - 8 звеньев LNA или 3, 4, 5, 6 или 7 звеньев LNA. В некоторых воплощениях все нуклеотидные аналоги представляют собой LNA.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата могут содержать как бета-D-окси-LNA, так и одно или более из следующих звеньев LNA: тио-LNA, аминокс-LNA, окси-LNA и/или ENA в или бета-D или альфа-L

конфигурации или их комбинации. В некоторых воплощениях все цитозиновые звенья LNA представляют собой 5'-метил-цитозин.

В некоторых воплощениях изобретения олигомер или олигомер олигомерного конъюгата может содержать как звенья LNA, так и звенья ДНК. Предпочтительно общее число звеньев LNA и ДНК составляет 10-25, например 10 – 24, предпочтительно 10-20, предпочтительно 10–18, даже более предпочтительно 12-16. В некоторых воплощениях изобретения нуклеотидная последовательность олигомера, такая как непрерывная нуклеотидная последовательность состоит из по меньшей мере одной LNA и оставшиеся нуклеотидные звенья представляют собой звенья ДНК.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата содержит только LNA нуклеотидные аналоги и нуклеотиды естественного происхождения (такие как РНК или ДНК, наиболее предпочтительно ДНК нуклеотиды), возможно с модифицированными межнуклеотидными связями, такими как фосфоротриат.

В некоторых воплощениях любые несовпадения между нуклеотидной последовательностью олигомера и последовательностью-мишенью предпочтительно обнаруживают в участках вне усиливающих аффинность нуклеотидных аналогов. Примеры таких участков вне усиливающих аффинность нуклеотидных аналогов в гэлмерах включают участок X, как упомянуто в данном документе, и/или участок V, как упомянуто в данном документе, и/или участок Z как упомянуто в данном документе, и/или в участке не модифицированных нуклеотидов в олигонуклеотиде и/или в участках, которые являются 5' или 3' в отношении непрерывной нуклеотидной последовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по изобретению не содержит РНК (звеньев). Предпочтительно олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по изобретению представляет собой линейную молекулу или синтезирован в качестве линейной молекулы. Предпочтительно олигомер или олигомер олигомерного конъюгата представляет собой одноцепочечную молекулу, и предпочтительно не содержит коротких участков из например по меньшей мере 3, 4 или 5 непрерывных нуклеотидов, которые комплементарны эквивалентным участкам внутри того же олигомера (т.е. дуплетам). В данном отношении олигомер или олигомер олигомерного конъюгата не является (по существу) двуцепочечным. В некоторых воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по существу является одноцепочечным. В различных воплощениях олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по изобретению

может полностью состоять из непрерывного нуклеотидного участка. Таким образом, олигомер или олигомер олигомерного конъюгата по существу не является самокомплементарным.

Следовательно, в определенных аспектах изобретение предлагает олигомер или олигомер олигомерного конъюгата, обладающий олигомерным компонентом длиной 5–50, например, 5–30, или, например, 5–20, например, 8–30, например, 8–20, например, 8–18, например, 8–16, например, 10–16, например, 10–15, например, 12–16, например, 12–15 нуклеотидов, который содержит непрерывную нуклеотидную последовательность (первый участок) из всего по меньшей мере 5, например, по меньшей мере 8 нуклеотидов, где упомянутая непрерывная последовательность (первый участок) по меньшей мере на 80% (например, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) гомологична участку, соответствующему обратнo комплементарной последовательности гена HBx HBV или гена HBsAg HBV или мПНК, как любая последовательность внутри любой SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 2 и SEQ ID NO 3 естественного происхождения. Таким образом, например, олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата гибридизуется с одноцепочечной молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей последовательность части любой из SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 2 и SEQ ID NO 3, предпочтительно внутри любой SEQ ID NO 1 и SEQ ID NO 2. Олигомер или олигомерный компонент может гибридизоваться с одноцепочечной молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей последовательность части последовательности, показанной в позиции с 200 по 1900 SEQ ID NO 3). Олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может гибридизоваться с одноцепочечной молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей последовательность, показанную в позиции с 1264 по 1598 или с 691 по 706 SEQ ID NO 3. Олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может гибридизоваться с одноцепочечной молекулой нуклеиновой кислоты с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из следующих позиций в SEQ ID NO 3: позиция 1 - 1944, позиция 157 - 1840, позиция 1196 - 1941, позиция 1376 - 1840 и позиции 3158-3182. Предпочтительно олигомерный конъюгат гибридизуется с молекулой одноцепочечной нуклеиновой кислоты с последовательностью, выбранной внутри позиции 1530 - 1598 SEQ ID NO 3, в частности внутри позиции 1577 – 1598 SEQ ID NO 3 и наиболее предпочтительно внутри позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3. Олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может гибридизоваться с молекулой одноцепочечной нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из позиций: 1264-1278; 1265-1277; 1530-1543; 1530-1544; 1531-1543; 1551-1565; 1551-1566; 1577-1589; 1577-1591;

1577-1592; 1578-1590; 1578-1592; 1583-1598; 1584-1598 и 1585-1598; или 670-706, 691-705; 691-706; 692-706; 693-706 и 694-706 SEQ ID NO 3.

Предпочтительно олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может гибридизоваться с молекулой одноцепочечной нуклеиновой кислоты внутри позиции 1530 - 1598 SEQ ID NO 3, более предпочтительно внутри позиций 1530-1543 или позиций 1577-1598 SEQ ID NO 3.

Для конкретных воплощений изобретение предлагает олигомер или олигомерный конъюгат, имеющий олигомер на основе корового мотива, выбранного из группы, состоящей из любой одной или более:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8);
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9);
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15);
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834),

которые способны модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV для лечения вирусного заболевания.

Олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может быть основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);

GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310)
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297);
 CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaaGTG (SEQ ID NO 316);
 GAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
 CGAaccactgaaCAA(SEQ ID NO 296);
 CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298);
 CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);
 CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309);
 GAaccactgaaCAAA (SEQ ID NO 585);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 588)
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678);
 CGAaccactgAAC (SEQ ID NO 600);
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и
 CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597),

где заглавные буквы означают звенья LNA, и прописные буквы означают звенья ДНК.

В конкретных воплощениях олигомер или дополнительный олигомер или олигомерный компонент дополнительного олигомерного конъюгата может содержать последовательность, основанную на последовательности, выбранной из списка:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15);

AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);

GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);

GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);

CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);

AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26); и

AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27).

В другом воплощении последовательность мотива выбрана из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);

AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26); и

AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18)

В другом воплощении последовательность мотива выбрана из GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13) GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11) и CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12).

В другом воплощении последовательность мотива выбрана из AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20); AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26); AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18); GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16); GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17); CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19) и AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27).

В другом воплощении последовательность мотива выбрана из CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7); GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4); CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5); CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6); CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8) и TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834).

В другом воплощении последовательность мотива выбрана из CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9) и CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10).

В другом воплощении последовательность мотива выбрана из AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14) и GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15).

В конкретных воплощениях олигомер или дополнительный олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать или состоять из последовательности, выбранной из группы, представленной ниже:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);

GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);

GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);

AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310)
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297);
 CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaaGTG (SEQ ID NO 316);
 GAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
 CGAaccactgaaCAA(SEQ ID NO 296);
 CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298);
 CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);
 CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309);
 GAAccactgaaCAAA (SEQ ID NO 585);
 CGAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 588)
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678);
 CGAaccactgAAC (SEQ ID NO 600);
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и
 CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597).

где заглавные буквы означают нуклеотидные аналоги усиливающие аффинность и прописные буквы означают звенья ДНК.

В другом воплощении последовательность выбрана из:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);

GAAGtcacacCGG (SEQ ID NO 628);
 AGCgaagtcacacCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAagtcacacCG (SEQ ID NO 309);
 AGCgaagtcacACG (SEQ ID NO 310)
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaagGTG (SEQ ID NO 316);
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668).

В одном воплощении последовательность выбрана из:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 AGCgaagtcacACG (SEQ ID NO 310)
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668); и
 AGCgaagtcacacCGG (SEQ ID NO 308).

В одном воплощении последовательность выбрана из GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303) GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301); GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618) и GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302).

В другом воплощении последовательность выбрана из AGCgaagtcacACG (SEQ ID NO 310); AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315); AGGtgaagcgaagGTG (SEQ ID NO 316); GAAGtcacacCGG (SEQ ID NO 628); AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668); AGCgaagtcacacCGG (SEQ ID NO 308); GAAGtcacacCGG (SEQ ID NO 306); GCGaagtcacacCGG (SEQ ID NO 307); CGAagtcacacCG (SEQ ID NO 309) и AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317).

В другом воплощении последовательность выбрана из CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297); GAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 294); CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295); CGAaccactgaacCAA (SEQ ID NO 296); CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298); CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597) и TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678).

В другом воплощении последовательность выбрана из CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299) и CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300).

В другом воплощении последовательность выбрана из AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304) и GAGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305).

Олигомерный конъюгат может быть основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более:



5'- GN2-C6 caG _S ^m C _S G _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G _S G _S T-3'	(SEQ ID NO 814)
5'-GN2-C6 caG _S ^m C _S G _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S A _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 825)
5'- GN2-C6 caA _S G _S ^m C _S g _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S A _S ^m C _S G-3'	(SEQ ID NO 808)
5'-GN2-C6 caA _S G _S g _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S A _S G _S T _S G-3'	(SEQ ID NO 826)
5'- GN2-C6 caA _S G _S ^m C _S g _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 807)
5'- GN2-C6 caG _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 799)
5'- GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 800)
5'- GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 801)
5'- GN2-C6 ca ^m C _S ^m C _S G _S c _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T _S ^m C _S G-3'	(SEQ ID NO 802)
5'- GN2-C6 ca ^m C _S G _S ^m C _S g _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G _S G _S T-3'	(SEQ ID NO 803)
5'- GN2-C6 caA _S G _S A _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 804)
5'- GN2-C6 caG _S A _S G _S a _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 805)
5'- GN2-C6 caG _S ^m C _S G _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 806)
5'- GN2-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S a _S g _S T _S G _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 809)
5'- GN2-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S a _S G _S T _S G-3'	(SEQ ID NO 810)
5'- GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A _S ^m C _S A-3'	(SEQ ID NO 811)
5'- GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 812)
5'- GN2-C6 ca ^m C _S G _S ^m C _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 813)
5'- GN2-C6 caG _S A _S A _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m c _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 816)
5'-GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G-3'	(SEQ ID NO 817)
5'-GN2-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S A _S G _S T-3'	(SEQ ID NO 818)
5'-GN2-C6 caG _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 819)
5'-GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 820)

5'-GN2-C6 ca**G_SA_SA_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S**^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 821)

5'-GN2-C6 ca**T_SA_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sg_S**^m**C_S^mC_SA_S**3' (SEQ ID NO 822)

5'-GN2-C6 ca^m**C_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_SA_SA_S**^m**C**-3' (SEQ ID NO 823)

5'-GN2-C6 ca^m**C_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_SA_SA_S**^m**C_SA**-3' (SEQ ID NO 824)

где заглавные буквы означают звенья бета-D-окси-LNA; прописные буквы означают звенья ДНК; нижний индекс «s» означает фосфоротиоатную связь; верхний индекс «m» означает звено ДНК или бета-D-окси-LNA, содержащее 5-метилцитозинное основание; GN2-C6 означает GalNAc2 компонент-носитель с C6 линкером.

В другом воплощении олигомерный конъюгат выбран из:

5'- GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_S****G_SG**-3' (SEQ ID NO 815)

5'- GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_S****G_SG_ST**-3' (SEQ ID NO 814)

5'-GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_S****A_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 825)

5'- GN2-C6 ca^m**C_SG_S^mC_Sg_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_S****G_SG_ST**-3' (SEQ ID NO 803)

5'- GN2-C6 ca**A_SG_SA_Sa_Sg_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_Sg_Sa_S**^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 804)

5'- GN2-C6 ca**G_SA_SG_Sa_Sa_Sg_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_Sg_Sa_S**^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 805)

5'- GN2-C6 ca**G_SA_SA_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S**^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 816)

5'- GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S**^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 806)

5'-GN2-C6 ca**G_SA_SA_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S**^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 821)

5'- GN2-C6 ca**A_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S**^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 807)

5'-GN2-C6 ca^m**C_SG_SA_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S**^m**C_SG**-3' (SEQ ID NO 817)

5'- GN2-C6 ca**A_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_SA_S**^m**C_SG**-3' (SEQ ID NO 808)

5'- GN2-C6 ca**A_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S**^m**C_Sg_Sa_Sa_Sg_ST_SG_S^mC**-3' (SEQ ID NO 809)

5'- GN2-C6 ca**A_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S**^m**C_Sg_Sa_Sa_SG_ST_SG**-3' (SEQ ID NO 810)

5'-GN2-C6 ca**A_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S**^m**C_Sg_Sa_SA_SG_ST**-3' (SEQ ID NO 818)

5'-GN2-C6 ca**A_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sg_S**^m**C_Sg_Sa_SA_SG_ST_SG**-3' (SEQ ID NO 826)

В другом воплощении олигомерный конъюгат выбран из:

5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG-3' (SEQ ID NO 815)

5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 814)

5'-GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_SA_SG_SG-3' (SEQ ID NO 825)

5'- GN2-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_SA_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 808)

5'-GN2-C6 caA_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_SA_SG_ST_SG-3' (SEQ ID NO 826)

5'- GN2-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 807)

В другом воплощении олигомерный конъюгат выбран из:

5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG-3' (SEQ ID NO 815)

5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 814)

5'-GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_SA_SG_SG-3' (SEQ ID NO 825)

5'- GN2-C6 ca^mC_SG_S^mC_Sg_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 803)

В другом воплощении олигомерный конъюгат выбран из:

5'- GN2-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_SA_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 808)

5'- GN2-C6 caA_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_Sa_Sg_ST_SG_S^mC-3' (SEQ ID NO 809)

5'- GN2-C6 caA_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_Sa_SG_ST_SG-3' (SEQ ID NO 810)

5'-GN2-C6 caA_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_SA_SG_ST-3' (SEQ ID NO 818)

5'-GN2-C6 caG_SA_SA_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 821)

5'-GN2-C6 caA_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_SA_SG_ST_SG-3' (SEQ ID NO 826)

5'- GN2-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 807)

5'-GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 817)

5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 806)

5'- GN2-C6 caG_SA_SA_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mc_SG_SG-3' (SEQ ID NO 816)

В другом воплощении олигомерный конъюгат выбран из:

5'- GN2-C6 caG_SA_SA_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_SA_SA_SA-3' (SEQ ID NO 799)

5'- GN2-C6 ca ${}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{A}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{A}_s\text{A}_s\text{A}-3'$ (SEQ ID NO 800)

5'- GN2-C6 ca ${}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{A}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{a}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{A}_s\text{A}-3'$ (SEQ ID NO 801)

5'- GN2-C6 ca ${}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{A}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{A}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{A}-3'$ (SEQ ID NO 811)

5'- GN2-C6 ca ${}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{A}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{A}_s\text{ }{}^m\text{C}-3'$ (SEQ ID NO 812)

5'-GN2-C6 ca ${}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{A}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{A}_s\text{A}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{A}-3'$ (SEQ ID NO 824)

5'-GN2-C6 ca $\text{T}_s\text{A}_s\text{G}_s\text{t}_s\text{a}_s\text{a}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{A}_s3'$ (SEQ ID NO 822)

В другом воплощении олигомерный конъюгат выбран из:

5'- GN2-C6 ca ${}^m\text{C}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{t}_s\text{a}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{T}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{G}-3'$ (SEQ ID NO 802)

5'- GN2-C6 ca ${}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{t}_s\text{a}_s\text{t}_s\text{g}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{T}_s\text{ }{}^m\text{C}-3'$ (SEQ ID NO 813)

В другом воплощении олигомерный конъюгат выбран из:

5'- GN2-C6 ca $\text{A}_s\text{G}_s\text{A}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{g}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{G}-3'$ (SEQ ID NO 804)

5'- GN2-C6 ca $\text{G}_s\text{A}_s\text{G}_s\text{a}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{g}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{c}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{a}_s\text{ }{}^m\text{C}_s\text{G}_s\text{G}-3'$ (SEQ ID NO 805)

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на мотиве последовательности GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13), или ее субпоследовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на мотиве последовательности AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20), или ее субпоследовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на мотиве последовательности GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11) или ее субпоследовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на мотиве последовательности AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26), или ее субпоследовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на мотиве последовательности AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18) или ее субпоследовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на мотиве последовательности CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7) или ее субпоследовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на мотиве последовательности CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9) или ее субпоследовательности.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит или основан на CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG-3' (SEQ ID NO 815).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 814).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'-GN2-C6 $\text{caG}_S^m\text{C}_S\text{G}_S\text{t}_S\text{a}_S\text{a}_S\text{a}_S\text{g}_S\text{a}_S\text{g}_S\text{A}_S\text{G}_S\text{G}-3'$ (SEQ ID NO 825).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'-GN2-C6 $\text{caA}_S\text{G}_S^m\text{C}_S\text{g}_S\text{a}_S\text{a}_S\text{g}_S\text{t}_S\text{g}_S\text{c}_S\text{a}_S\text{c}_S\text{A}_S^m\text{C}_S\text{G}_S-3'$ (SEQ ID NO 808).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'-GN2-C6 $\text{caA}_S\text{G}_S\text{g}_S\text{t}_S\text{g}_S\text{a}_S\text{a}_S\text{g}_S^m\text{c}_S\text{g}_S\text{a}_S\text{A}_S\text{G}_S\text{T}_S\text{G}_S-3'$ (SEQ ID NO 826).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'-GN2-C6 $\text{caA}_S\text{G}_S^m\text{C}_S\text{g}_S\text{a}_S\text{a}_S\text{g}_S\text{t}_S\text{g}_S\text{c}_S\text{a}_S\text{c}_S\text{A}_S^m\text{C}_S\text{G}_S\text{G}_S-3'$ (SEQ ID NO 807).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'-GN2-C6 $\text{ca}^m\text{C}_S\text{G}_S\text{A}_S\text{a}_S\text{c}_S\text{c}_S\text{a}_S\text{c}_S\text{t}_S\text{g}_S\text{a}_S\text{A}_S^m\text{C}_S\text{A}_S-3'$ (SEQ ID NO 811).

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению состоит из или содержит 5'-GN2-C6 $\text{ca}^m\text{C}_S^m\text{C}_S\text{G}_S\text{c}_S\text{a}_S\text{g}_S\text{t}_S\text{a}_S\text{t}_S\text{g}_S\text{g}_S\text{a}_S\text{T}_S^m\text{C}_S\text{G}_S-3'$ (SEQ ID NO 802).

Гэпмер

Предпочтительно олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата по изобретению представляет собой гэпмер (иногда упоминаемый как гэпмерный олигомер). Предпочтительно олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гэп, фланкированный с каждой стороны крылом, где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA.

Обычно, гэпмерный олигомер по настоящему изобретению или гэпмерный олигомерный компонент олигомерного конъюгата по изобретению может быть представлен любой одной из следующих формул:

$$W - X - Y;$$

$$V - W - X - Y;$$

$$W - X - Y - Z;$$

$$V - W - X - Y - Z;$$

где для каждой формулы:

W представляет собой участок одного или более усиливающих аффинность нуклеотидных аналога (участок W)

X представляет собой участок, содержащий участок из нуклеотидов, способных привлекать РНКазу (участок X)

Y представляет собой участок одного или более усиливающих аффинность нуклеотидных аналогов (участок Y)

V представляет собой участок одного или более нуклеотидных звеньев (участок V)

Z представляет собой участок одного или более нуклеотидных звеньев (участок Z).

Любой из участков V, W, X, Y или Z может содержать дополнительные нуклеотиды или усиливающие аффинность нуклеотидные аналоги.

Обычно, поэтому гзпмерный олигомер представляет собой олигомер, который содержит непрерывный участок нуклеотидов, который способен привлекать РНКазу, такую как РНКазы H, такой как участок из по меньшей мере 6 или 7 нуклеотидов ДНК, которые представляют собой участок X; где участок X фланкирован как 5', так и 3' участками усиливающих аффинность нуклеотидных аналогов, например, 5' и 3' непрерывными участками нуклеотидов из 1–6 нуклеотидных аналогов, которые способны привлекать РНКазу – данные участки представляют собой участок W и участок Y соответственно.

В некоторых воплощениях звенья, которые способны привлекать РНКазу выбраны из группы, состоящей из звеньев ДНК, звеньев альфа-L-LNA, C4' алкилированных звеньев ДНК (см. PCT/EP2009/050349 и Vester *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 – 2300, включенные в данный документ посредством ссылки), и нуклеотидов UNA (несвязанная нуклеиновая кислота) (см. Fluiter *et al.*, Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039, включенный в данный документ посредством ссылки). UNA представляет собой незакрытую нуклеиновую кислоту, обычно, где C2 – C3 C-C связь рибозы удалена, формируя незакрытый «сахарный» остаток. Предпочтительно гзпмер содержит (поли)нуклеотидную последовательность формулы (5' - 3'), W-X-Y, или возможно W-X-Y-Z или V-W-X-Y, где: участок W (W) (5' участок) состоит из или содержит по меньшей мере один нуклеотидный аналог, такой как по меньшей мере одно звено LNA, например, 1-6 нуклеотидных аналога, таких как звенья LNA и; участок X (X) состоит из или содержит по меньшей мере пять последовательных нуклеотидов, которые способны привлекать РНКазу (в случае формирования дуплета с комплементарной молекулой РНК, такой как мРНК мишень), такой как нуклеотиды ДНК и; участок Y (Y) (3' участок) состоит из или содержит по меньшей

мере один нуклеотидный аналог, такой как по меньшей мере одно звено LNA, такой как 1-6 нуклеотидных аналогов, такой как звенья LNA, и; участок V (V) и/или Z (Z), когда присутствует состоит, из или содержит 1, 2 или 3 нуклеотидных звена, таких как нуклеотиды ДНК.

В некоторых воплощениях участок W состоит из 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидных аналогов, таких как звенья LNA, например, 2-5 нуклеотидных аналога, таких как 2-5 звена LNA, например, 3 или 4 нуклеотидных аналога, таких как 2, 3 или 4 звена LNA.

В некоторых воплощениях участок Y состоит из 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидных аналогов, таких как звенья LNA, например, 2-5 нуклеотидных аналогов, таких как 2-5 звеньев LNA, например, 2, 3 или 4 нуклеотидных аналогов, таких как 3 или 4 звена LNA.

В некоторых воплощениях участок X состоит из или содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных нуклеотидов, которые способны привлекать РНКазу, или 6-10 или 7-9, например 8 последовательных нуклеотидов, которые способны привлекать РНКазу.

В некоторых воплощениях участок X состоит из или содержит по меньшей мере одно нуклеотидное звено ДНК, например, 1-12 звена ДНК, предпочтительно 4-12 звеньев ДНК, более предпочтительно 6-10 звеньев ДНК, например, 7-10 звеньев ДНК, наиболее предпочтительно 8, 9 или 10 звеньев ДНК.

В некоторых воплощениях участок W состоит из 2, 3 или 4 нуклеотидных аналогов, таких как LNA, участок X состоит из 7, 8, 9 или 10 звеньев ДНК, и участок Y состоит из 2, 3 или 4 нуклеотидных аналогов, таких как LNA. Такой дизайн включает (W-X-Y) 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3, 3-9-3, 3-9-4, 4-9-3, 3-8-3, 3-8-4, 4-8-3, 3-7-3, 3-7-4, 4-7-3, 3-10-2, 3-9-2, 3-8-2, 3-7-2, 4-10-2, 4-9-2, 4-8-2, 4-7-2; и может дополнительно включать участок V, который может иметь 1, 2 или 3 нуклеотидных звена, таких как звенья ДНК, и/или участок Z, который может иметь 1, 2 или 3 нуклеотидных звена, таких как звенья ДНК.

Дальнейшие дизайны гзпмеров раскрыты в WO2004/046160, который включен в данный документ посредством ссылки. WO2008/113832, который заявляет приоритет перед предварительной заявкой на патент США 60/977,409, включенный в данный документ посредством ссылки, относится к «шортмер» (англ. - shortmer) гзпмерным олигомерам. В некоторых воплощениях олигомеры, представленные в данном документе, могут представлять собой такие «шортмер» гзпмеры.

В некоторых воплощениях олигомер состоит из непрерывной нуклеотидной последовательности всего из 10, 11, 12, 13 или 14 нуклеотидных звеньев, где

непрерывная нуклеотидная последовательность представляет собой формулу (5' – 3'), W-X-Y или возможно W-X-Y-Z или V-W-X-Y, где; W состоит из 1, 2 или 3 звеньев нуклеотидных аналогов, таких как звенья LNA; X состоит из 7, 8 или 9 непрерывных нуклеотидных звеньев, которые способны привлекать РНКазу, в случае формирования дуплета с комплементарной молекулой РНК (такой как мРНК мишень); и Y состоит из 1, 2 или 3 звеньев нуклеотидных аналогов, таких как звенья LNA. В случае, когда присутствует, V состоит из 1 или 2 звеньев ДНК. В случае, когда присутствует, Z состоит из 1 или 2 звеньев ДНК.

В некоторых воплощениях W состоит из 1 звена LNA. В некоторых воплощениях W состоит из 2 звеньев LNA. В некоторых воплощениях W состоит из 3 звеньев LNA.

В некоторых воплощениях Y состоит из 1 звена LNA. В некоторых воплощениях Y состоит из 2 звеньев LNA. В некоторых воплощениях Y состоит из 3 звеньев LNA.

В некоторых воплощениях X состоит из 7 нуклеотидных звеньев. В некоторых воплощениях X состоит из 8 нуклеотидных звеньев. В некоторых воплощениях X состоит из 9 нуклеотидных звеньев. В некоторых воплощениях участок X состоит из 10 нуклеотидных звеньев. В некоторых воплощениях участок X содержит 1 – 10 звеньев ДНК. В некоторых воплощениях X содержит 1 – 9 звеньев ДНК, таких как 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 звеньев ДНК. В некоторых воплощениях X состоит из звеньев ДНК. В некоторых воплощениях X содержит по меньшей мере одно звено LNA, которое присутствует в альфа-L-конфигурации, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 звеньев LNA в альфа-L-конфигурации. В некоторых воплощениях X содержит по меньшей мере одно альфа-L-окси звено LNA, или где все звенья LNA в альфа-L-конфигурации представляют собой альфа-L-окси звенья LNA.

В некоторых воплощениях число нуклеотидов, присутствующих в W-X-Y выбрано из группы, состоящей из (звенья нуклеотидных аналогов – участок X – звенья нуклеотидных аналогов): 1-8-1, 1-8-2, 2-8-1, 2-8-2, 3-8-3, 2-8-3, 3-8-2, 4-8-1, 4-8-2, 1-8-4, 2-8-4, or; 1-9-1, 1-9-2, 2-9-1, 2-9-2, 2-9-3, 3-9-2, 1-9-3, 3-9-1, 4-9-1, 1-9-4, or; 1-10-1, 1-10-2, 2-10-1, 2-10-2, 1-10-3, 3-10-1, 3-10-2, 2-10-3, 3-10-3.

В некоторых воплощениях число нуклеотидов в W-X-Y выбрано из группы, состоящей из: 2-7-1, 1-7-2, 2-7-2, 3-7-3, 2-7-3, 3-7-2, 3-7-4 и 4-7-3; в некоторых воплощениях предпочтительные мотивы представляют собой 3-10-3, 3-9-3, 3-8-3, 3-8-2.

В некоторых воплощениях каждый из участков W и Y состоит из 2 или 3 звеньев LNA, и участок X состоит из 8 или 9 или 10 нуклеозидных звеньев, предпочтительно звеньев ДНК.

В некоторых воплощениях как W, так и Y состоят из 2 или 3 звеньев LNA каждый, и X состоит из 8 или 9 нуклеотидных звеньев, предпочтительно звеньев ДНК.

В различных воплощениях другие дизайны гэлмеров включают таковые, где участки W и/или Y состоят из 3, 4, 5 или 6 нуклеозидных аналогов, таких как звенья, содержащие сахар 2'-О-метоксиэтил-рибозу (2'-MOE) или звенья, содержащие сахар 2'-фтор-дезоксирибозу, и участок X состоит из 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеозидов, таких как звенья ДНК, где участки W-X-Y имеют 3-9-3, 3-10-3, 5-10-5 или 4-12-4 звена.

Дальнейшие дизайны гэлмеров раскрыты в WO 2007/146511A2, включенный в данный документ посредством ссылки.

Соответственно, олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать по меньшей мере 1, по меньшей мере 2 или по меньшей мере 3 модифицированных нуклеотида на 5' конце вышеупомянутых последовательностей. Например, один или более предпочтительно всех модифицированных нуклеотидов могут представлять собой звенья LNA.

Олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать по меньшей мере 1, по меньшей мере 2 или по меньшей мере 3 модифицированных нуклеотида на 3' конце вышеупомянутых последовательностей. Например, один или более предпочтительно все модифицированные нуклеотиды могут представлять собой звенья LNA.

Олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать по меньшей мере 1, по меньшей мере 2 или по меньшей мере 3 модифицированных нуклеотида на 5' и/или 3' конце последовательностей, раскрытых в данном документе. Например, один или более предпочтительно все модифицированные нуклеотиды могут представлять собой звенья LNA.

В конкретных воплощениях олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать по меньшей мере 2 или по меньшей мере 3 модифицированных нуклеотида на 5' и/или 3' конце последовательностей, раскрытых в данном документе. Например, два или более предпочтительно все нуклеотиды могут представлять собой звенья LNA.

В конкретных воплощениях олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать по меньшей мере 3 модифицированных нуклеотида на 5' и/или 3' конце последовательностей, раскрытых в данном

документе. Например, три или более предпочтительно все модифицированные нуклеотиды могут представлять собой звенья LNA.

Для конкретных воплощений олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать 2 модифицированных нуклеотида на 5' и/или 3' конце последовательности, раскрытой в данном документе. Например, модифицированные нуклеотиды могут представлять собой звенья LNA.

Для конкретных воплощений олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать 3 модифицированных нуклеотида на 5' и на 3' конце последовательности, раскрытой в данном документе. Например, один или более предпочтительно все модифицированные нуклеотиды могут представлять собой звенья LNA.

Для некоторых воплощений олигомер может содержать дополнительный динуклеотидный мотив CA.

В конкретных аспектах предпочтительно олигомер не является GAGGCATAGCAGCAGG (SEQ ID NO 102).

Для конкретных воплощений изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой из мотивов: 2-8-2, 3-8-3, 2-8-3, 3-8-2, 2-9-2, 3-9-3, 2-9-3, 3-9-2, 2-10-2, 3-10-3, 3-10-2, 2-10-3, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла LNA, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла LNA.

Для конкретных воплощений изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать любой из мотивов: 3-8-3, 3-8-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-10-3, 3-10-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла LNA, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла LNA.

Для конкретных воплощений изобретения предлагает олигомер или олигомерный конъюгат, как определено в данном документе, где олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата является гзпмером, и где вся последовательность содержит по меньшей мере 6, предпочтительно по меньшей мере 7, предпочтительно по меньшей мере 8, предпочтительно по меньшей мере 9, предпочтительно по меньшей мере 10 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 11 звеньев, предпочтительно по меньшей мере 12 звеньев, которые являются по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% идентичными участку,

соответствующему части гена HBx HBV, такому как часть SEQ ID NO 1, или части гена HBsAg, такой как SEQ ID NO 2, или обратно комплементарны целевому участку нуклеиновой кислоты, который кодирует HBx HBV или HBsAg HBV.

Для конкретных воплощений изобретение предлагает олигомер или олигомерный конъюгат, как определено в данном документе, где олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата представляет собой гзпмер и где последовательность центрального участка содержит по меньшей мере 6, предпочтительно по меньшей мере 7, предпочтительно по меньшей мере 8, предпочтительно по меньшей мере 9, предпочтительно по меньшей мере 10 звеньев, которые по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% идентичны участку, соответствующему части гена HBx HBV, такой как часть SEQ ID NO 1, или части гена HBsAg, такой как SEQ ID No. 2, или обратно комплементарной последовательности целевого участка нуклеиновой кислоты, который кодирует HBx HBV или HBsAg HBV.

Для конкретных воплощений изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может быть основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и

TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834),

где 1, 2, 3 или 4 из трех-четырех 5' терминальных нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами, например, звеньями LNA; и 1, 2, 3 или 4 из трех-четырех 3' терминальных нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами, например, звеньями LNA.

Для конкретных воплощений изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может быть основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834),

где

2 или 3 из трех 5' терминальных нуклеотидов, например, звеньев LNA;

2 или 3 из трех 3' терминальных нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами, например, звеньями LNA.

Для конкретных воплощений изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может быть основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8);
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9);
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15);
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834),

где

три 5' терминальных нуклеотида являются модифицированными нуклеотидами, например звеньями LNA;

2 или 3 из трех 3' терминальных нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами, например, звеньями LNA.

Для конкретных воплощений изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может быть основан последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310);
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297);
 CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315)

AGGtgaagcgaaGTG (SEQ ID NO 316);
 GAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
 CGAaccactgaaCAA(SEQ ID NO 296);
 CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298);
 CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);
 CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309);
 GAAccactgaaCAAA (SEQ ID NO 585);
 CGAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 588)
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678);
 CGAaccactgAAC (SEQ ID NO 600);
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и
 CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597),

где заглавные буквы означают нуклеотиды, которые могут быть модифицированными нуклеотидами, например, звеньями LNA.

Для конкретных воплощений изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может быть основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более:

5'- AM-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG-3' (SEQ ID NO 303)

5'- AM-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 301)

5'-AM-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_SA_SG_SG-3' (SEQ ID NO 618)

5'- AM-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_SA_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 310)

5'-AM-C6 caA_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_SA_SG_ST_SG-3' (SEQ ID NO 668)

5'- AM-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 308)

5'- AM-C6 caG_SA_SA_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_SA_SA_SA-3' (SEQ ID NO 294)

5'- AM-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_SA_SA_SA-3' (SEQ ID NO 295)

5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 296)
5'-AM-C6 ca ^m C _S ^m C _S G _S c _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T _S ^m C _S G-3'	(SEQ ID NO 299)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S ^m C _S g _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G _S G _S T-3'	(SEQ ID NO 302)
5'-AM-C6 caA _S G _S A _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 304)
5'-AM-C6 caG _S A _S G _S a _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 305)
5'-AM-C6 caG _S ^m C _S G _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 307)
5'-AM-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C _S g _S a _S a _S g _S T _S G _S ^m C-3'	(SEQ ID NO315)
5'-AM-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C _S g _S a _S a _S G _S T _S G-3'	(SEQ ID NO 316)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A _S ^m C _S A-3'	(SEQ ID NO 297)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 298)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S ^m C _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 300)
5'-AM-C6 caG _S A _S A _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 306)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G-3'	(SEQ ID NO 309)
5'-AM-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C _S g _S a _S A _S G _S T-3'	(SEQ ID NO 317)
5'-AM-C6 caG _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 585)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 588)
5'-AM-C6 caG _S A _S A _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 628)
5'-AM-C6 caT _S A _S G _S t _S a _S a _S a _S c _S t _S g _S a _S g _S ^m C _S ^m C _S A _S 3'	(SEQ ID NO 678)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A _S A _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 600)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A _S A _S ^m C _S A-3'	(SEQ ID NO 597)

где

заглавные буквы означают звенья бета-D-окси-LNA;

прописные буквы означают звенья ДНК;

нижний индекс «s» означает фосфоротионатную связь;

верхний индекс «m» означает звено ДНК или бета-D-окси-LNA, содержащее 5-метилцитозинное основание;

AM-C6 представляет собой amino-C6 линкер; где 5' терминальная группа «AM-C6 са» является дополнительной.

AM-C6 представляет собой amino-C6 линкер: 6-аминогексанол в 5'-конце олигонуклеотида, связанного через фосфодисложный эфир или фосфоротиоат

Соответственно, для конкретных воплощений изобретения, олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может быть основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более:

G^mCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 G^mCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 G^mCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 AG^mCgaagtgcacA^mCG (SEQ ID NO 310)
 AGgtgaag^mcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AG^mCgaagtgcaca^mCGG (SEQ ID NO 308);
^mCGAaccactgaA^mCA (SEQ ID NO 297);
^mCG^mCagtatggaT^mC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaag^mcgaagTG (SEQ ID NO 316);
 GAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
^mCGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
^mCGAaccactgaa^mCAA (SEQ ID NO 296);
^mCGAaccactgaA^mC (SEQ ID NO 298);
^mC^mCGcagtatggaT^mCG (SEQ ID NO 299);
^mCG^mCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacaga^mCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacaga^mCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcaca^mcGG (SEQ ID NO 306);
 G^mCGaagtgcaca^mCGG (SEQ ID NO 307);
^mCGAagtgcaca^mCG (SEQ ID NO 309);
 GAAccactgaa^mCAAA (SEQ ID NO 585);
^mCGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 588)
 GAAgtgcaca^mCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgag^mC^mCA (SEQ ID NO 678);
^mCGAaccactgAA^mC (SEQ ID NO 600);
 AGGtgaag^mcgaAGT (SEQ ID NO 317); и

^mCGAaccactgAA^mCA (SEQ ID NO 597),

где

заглавные буквы обозначают звенья бета-D-окси-LNA;

прописные буквы обозначают звенья ДНК;

все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные связи;

верхний индекс «m» обозначает звено ДНК или бета-D-окси-LNA, содержащей 5-метилцитозинное основание.

В конкретных предпочтительных аспектах олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число модифицированных нуклеотидов в участке крыла, предпочтительно по меньшей мере один, являющийся звеном LNA, предпочтительно все, являющиеся звеном LNA, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число модифицированных нуклеотидов в участке крыла, предпочтительно по меньшей мере один, являющийся звеном LNA, предпочтительно по меньшей мере все, являющиеся звеном LNA.

Как указано, олигомер по изобретению может содержать или может представлять собой гзпмер. Альтернативно, гзпмерный олигомер представляет собой олигомер, содержащий непрерывный участок нуклеотидов, способных привлекать РНКазу, такую как РНКазу H, например, участок по меньшей мере 6 или 7 нуклеотидов ДНК, именуемый в данном документе участок GH (GH), где участок GH как с 5', так и с 3' фланкирован участками усиливающих аффинность нуклеотидных аналогов, такими как 1 – 6 нуклеотидных аналога 5' и 3' к непрерывному участку нуклеотидов, которые способны привлекать РНКазу – данные участки, рассматриваемые как участки GX' (GX') и GZ' (GZ').

Участки GX, GH и GZ соответствуют участкам W, X и Y, соответственно.

В некоторых воплощениях звенья, которые способны привлекать РНКазу, выбраны из группы, состоящей из звеньев ДНК, звеньев альфа-L-LNA, C4' алкилированных звеньев ДНК (см. PCT/EP2009/050349 и Vester *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 – 2300, включенный в данный документ посредством ссылки), и нуклеотидов UNA (несвязанной нуклеиновой кислоты) (см. Fluiter *et al.*, Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039, включенный в данный документ посредством ссылки). UNA представляет собой незакрытую нуклеиновую кислоту, обычно где C2 – C3 C-C связь рибозы удалена, формируя незакрытый «сахарный» остаток. Предпочтительно, гзпмер содержит (поли)нуклеотидную последовательность формулы (5' - 3'), GX'-GH-GZ', где; участок GX' (GX') (5' участок) состоит из или

содержит по меньшей мере один нуклеотидный аналог, такой как по меньшей мере одно звено BNA (например, LNA), например, 1-6 нуклеотидных аналогов, таких как звенья BNA (например, LNA), и участок GH (H) состоит из или содержит по меньшей мере пять последовательных нуклеотидов, способных привлекать РНКазу (в случае формирования дуплета с комплементарной молекулой РНК, такой как мРНК мишень), таких как нуклеотиды ДНК, и участок GZ' (GZ') (3' участок) состоит из или содержит по меньшей мере один нуклеотидный аналог, такой как по меньшей мере одно звено BNA (например звено LNA), например, 1-6 нуклеотидных аналога, таких как звенья BNA (например, LNA).

В некоторых воплощениях участок GX' состоит из 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидных аналогов, таких как звеньев BNA (например, LNA), например, 2-5 нуклеотидных аналога, таких как 2-5 звена LNA, например, 3 или 4 нуклеотидных аналога, таких как 3 или 4 звена LNA; и/или участок GZ' состоит из 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидных аналогов, таких как звенья BNA (например, LNA), например, 2-5 нуклеотидных аналогов, таких как 2-5 BNA (например, звеньев LNA), например 3 или 4 нуклеотидных аналогов, таких как 3 или 4 звена BNA (например, LNA).

В некоторых воплощениях GH состоит из или содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных нуклеотидов, способных привлекать РНКазу или 6-10, или 7-9, например, 8 последовательных нуклеотидов, способных привлекать РНКазу. В некоторых воплощениях участок GH состоит из или содержит по меньшей мере одно нуклеотидное звено ДНК, например, 1-12 звеньев ДНК, предпочтительно 4-12 звеньев ДНК, более предпочтительно 6-10 звеньев ДНК, например, 7-10 звеньев ДНК, наиболее предпочтительно 8, 9 или 10 звеньев ДНК.

В некоторых воплощениях участок GX' состоит из 3 или 4 нуклеотидных аналогов, таких как BNA (например, LNA), участок X' состоит из 7, 8, 9 или 10 звеньев ДНК и участок Z' состоит из 3 или 4 нуклеотидных аналогов, таких как BNA (например, LNA). Такие дизайны включают (GX'-GH-GZ') 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3, 3-9-3, 3-9-4, 4-9-3, 3-8-3, 3-8-4, 4-8-3, 3-7-3, 3-7-4, 4-7-3.

В некоторых воплощениях олигомер, например, участок GX', состоит из непрерывной последовательности нуклеотидов всего из 10, 11, 12, 13 или 14 нуклеотидных звеньев, где непрерывная нуклеотидная последовательность содержит или представляет собой формулу (5' – 3'), GX'-GH-GZ', где GX' состоит из 1, 2 или 3 звеньев нуклеотидных аналогов, таких как BNA (например, LNA); GH состоит из 7, 8 или 9 непрерывных нуклеотидных звеньев, способных привлекать РНКазу, в случае формирования дуплета с комплементарной молекулой РНК (такой

как мишень мРНК); и GZ' состоит из 1, 2 или 3 звеньев нуклеотидных аналогов, таких как звеньев BNA (например, LNA).

В некоторых воплощениях GX' состоит из 1 звена BNA (например, LNA). В некоторых воплощениях GX' состоит из 2 звеньев BNA (например, LNA). В некоторых воплощениях GX' состоит из 3 звеньев BNA (например, LNA). В некоторых воплощениях GZ' состоит из 1 звена BNA (например, LNA). В некоторых воплощениях GZ' состоит из 2 звеньев BNA (например, LNA). В некоторых воплощениях GZ' состоит из 3 звеньев BNA (например, LNA). В некоторых воплощениях GH состоит из 7 нуклеотидных звеньев. В некоторых воплощениях GH состоит из 8 нуклеотидных звеньев. В некоторых воплощениях GH состоит из 9 нуклеотидных звеньев. В некоторых воплощениях участок GH состоит из 10 нуклеотидных звеньев. В конкретных воплощениях участок GH состоит из или содержит 1 – 10 звеньев ДНК. В некоторых воплощениях GH содержит 1 – 9 звеньев ДНК, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 звеньев ДНК. В некоторых воплощениях GH состоит из звеньев ДНК. В некоторых воплощениях GH содержит по меньшей мере одно звено BNA, которое может быть в альфа-L-конфигурации, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 звеньев LNA в альфа-L-конфигурации. В некоторых воплощениях GH содержит по меньшей мере одно звено альфа-L-оксиBNA/LNA, или где все звенья LNA в альфа-L-конфигурации представляют собой звенья альфа-L-окси LNA. В некоторых воплощениях число нуклеотидов, присутствующих в GX'-GH-GZ' выбрано из группы, состоящей из (звенья нуклеотидных аналогов – участок GH – звенья нуклеотидных аналогов): 1-8-1, 1-8-2, 2-8-1, 2-8-2, 3-8-3, 2-8-3, 3-8-2, 4-8-1, 4-8-2, 1-8-4, 2-8-4, or; 1-9-1, 1-9-2, 2-9-1, 2-9-2, 2-9-3, 3-9-2, 1-9-3, 3-9-1, 4-9-1, 1-9-4 или 1-10-1, 1-10-2, 2-10-1, 2-10-2, 1-10-3, 3-10-1. В некоторых воплощениях число нуклеотидов в GX'-GH-GZ' выбрано из группы, состоящей из: 2-7-1, 1-7-2, 2-7-2, 3-7-3, 2-7-3, 3-7-2, 3-7-4 и 4-7-3. В конкретных воплощениях каждый из участков GX' и GH состоит из трех звеньев BNA (например, LNA), и участок GH состоит из 8 или 9 или 10 нуклеотидных звеньев, предпочтительно звеньев ДНК. В некоторых воплощениях как GX', так и GZ' состоит из двух звеньев BNA (например, LNA) каждое, и GH состоит из 8 или 9 нуклеотидных звеньев, предпочтительно звеньев ДНК. В различных воплощениях другие дизайны гзпмеров включают таковые, где участок GX' и/или GZ' состоит из 3, 4, 5 или 6 нуклеотидных аналогов, таких как звенья, содержащие 2'-О-метоксиэтил-рибозу (2'-MOE) или звенья, содержащие 2'-фтор-дезоксирибозу и участок H состоит из 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеотидов, таких как звенья ДНК, где участки GX'-GH-GZ' имеют 3-9-3, 3-10-3, 5-10-5 или 4-12-4 звеньев.

BNA и LNA гзпмеры: Термины BNA и LNA взаимозаменяемы. Гзпмер BNA представляет собой гзпмерный олигомер (участок GA), содержащий по меньшей мере один нуклеотид BNA. LNA гзпмер представляет собой гзпмерный олигомер (участок GA), содержащий по меньшей мере один нуклеотид LNA.

Межнуклеотидные связи

Звенья олигомеров и олигомерных конъюгатов, описанных в данном документе, соединены вместе через связующие группы. Приемлемо, каждое звено связано с 3' прилегающего звена через связующую группу.

Специалистам в области техники будет понятно, что в контексте настоящего изобретения 5' звено на конце олигомера не содержит 5' связующую группу, хотя оно может содержать или не содержать 5' терминальную группу.

Нуклеотиды олигомера по изобретению или его непрерывная нуклеотидная последовательность соединены вместе через связующие группы. Соответственно каждый нуклеотид связан с 3' прилегающим нуклеотидом через связующую группу.

Возможно, олигонуклеотид по изобретению или олигонуклеотидный конъюгат по изобретению может содержать одну или более линкерную группу и/или один или более ветвящий участок. В различных воплощениях линкерные группы представляют собой межнуклеозидные или межнуклеотидные связи.

Приемлемые межнуклеотидные связи включают таковые, приведенные в WO2007/031091, например, межнуклеотидные связи, приведенные в первом абзаце страницы 34 WO2007/031091(включенного в данный документ посредством ссылки).

Для некоторых воплощений предпочтительно модифицировать межнуклеотидную связь из нормальной фосфодисложноэфирной до таковой более устойчивой к воздействию нуклеазы, такой как фосфоротиоатная или боранофсофатная – эти две связи, расщепляемые РНКазой H, также делают возможным антисмысловое ингибирование при снижении экспрессии целевого гена.

Приемлемые предложенные в данном документе серо (S) содержащие межнуклеотидные связи могут быть предпочтительны. Фосфоротиоатные межнуклеотидные связи также предпочтительны, в частности для гзп участка (X) гзпмеров. Фосфоротиоатные связи могут также быть применены для фланкирующих участков (W и Y, и для связи W или Y с V или Z, и внутри участка V или участка Z, при необходимости).

Участки W, X и Y, могут однако содержать межнуклеотидные связи другие чем фосфоротиоат, такие как фосфодисложноэфирные связи, в частности например, в случае применения нуклеотидных аналогов, защищающих межнуклеотидные связи

внутри участков W и Y от эндонуклеазной деградации – такой как в случае с участками W и Y, содержат нуклеотиды LNA.

Межнуклеотидные связи в олигомере могут представлять собой фосфодисложный эфир, фосфоротиоат или боранофосфат, так что делают возможным расщепление целевой РНК РНКазой Н. Фосфоротиоат предпочтителен для улучшенной нуклеазной устойчивости и по другим причинам, таким как легкость производства.

В одном аспекте олигомера по изобретению, нуклеотиды и/или нуклеотидные аналоги связаны друг с другом посредством фосфоротиоатных групп.

Следует понимать, что включение фосфодисложноэфирных связей, например, одной или двух связей, в другой фосфоротиоатный олигомер, особенно между или прилегая к звеньям нуклеотидных аналогов (обычно в участке W и/или Y) может модифицировать биодоступность и/или биораспределение олигомера – см. WO2008/113832, включенного в данный документ посредством ссылки.

В некоторых воплощениях, упомянутых выше, где соответственно и не специфично указано, все оставшиеся связующие группы являются или фосфодисложноэфирными или фосфоротиоатными или их смесью.

В некоторых воплощениях все межнуклеотидные связующие группы являются фосфоротиоатом.

В случае ссылки на специфичные гзпмерные олигонуклеотидные последовательности, как любые из таковых специфичных последовательностей, предложенных в данном документе, следует понимать, что в различных воплощениях в случае, когда связи являются фосфоротиоатными связями, альтернативные связи, такие как таковые, раскрытые в данном документе, могут быть применены, например, фосфатные (фосфодисложноэфирные) связи могут быть применены, в частности связи между нуклеотидными аналогами, такими как звенья LNA. Аналогично, в случае ссылки на специфичные гзпмерные олигонуклеотидные последовательности, такие как любые из таковых специфичных последовательностей, предложенных в данном документе, в случае когда остатки C аннотированы как 5' метил-модифицированный цитозин, в различных воплощениях, один или более C, присутствующих в олигомере, может представлять собой немодифицированные остатки C.

WO09124238 относится к олигомерным соединениям, обладающим по меньшей мере одним бициклическим нуклеозидом, прикрепленным к 3' или 5' терминальному концу за счет нейтральной межнуклеозидной связи. Олигомеры по изобретению могут таким образом иметь по меньшей мере один бициклический

нуклеозид, прикрепленный к 3' или 5' терминальному концу за счет нейтральной межнуклеозидной связи, такой как один или более фосфодисложный эфир, метилфосфонат, MMI, амид-3, формацеталь или тиоформацеталь. Оставшиеся связи могут представлять собой фосфоротиоат.

Носитель

В некоторых воплощениях олигомер по настоящему изобретению связан с одним или более компонентом-носителем, который может быть одним и тем же или различным.

В некоторых воплощениях олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

Компонент-носитель – L – первый олигомерный участок

где L представляет собой дополнительный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу. Предпочтительно L выбран из физиологически лабильного линкера (участок PL) или альтернативного линкера (участок E), или комбинации обоих.

Первый олигомерный участок может быть связан с линкером или носителем через 5'-конец, следующим образом:

Компонент-носитель – L1 – первый олигомерный участок

где L1 представляет собой дополнительный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу; или

Альтернативно первый олигомерный участок может быть связан с линкером или носителем через 3'-конец, следующим образом:

Первый олигомерный участок – L2 – компонент-носитель

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу.

Для конкретных воплощений предпочтительно олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

Компонент-носитель – L1 – первый олигомерный участок

где L1 представляет собой дополнительный линкер.

Для конкретных воплощений, предпочтительно присутствует линкер 1.

Для конкретных воплощений предпочтительно упомянутый компонент-носитель связан, предпочтительно конъюгирован с упомянутым олигомерным участком.

Для конкретных воплощений предпочтительно упомянутый компонент-носитель связан, предпочтительно конъюгирован с 5' концом упомянутого олигомера.

Для конкретных воплощений предпочтительно упомянутый компонент-носитель связан, предпочтительно конъюгирован с 5' концом упомянутого олигомера посредством линкерной группы или ветвящего участка или связывающей молекулы или мостиковой группы.

Для конкретных воплощений предпочтительно линкерная группа или ветвящийся участок представляет собой физиологически лабильную линкерную группу или физиологически лабильный ветвящийся участок или физиологически лабильную связывающую молекулу или физиологически лабильную мостиковую группу.

Для конкретных воплощений предпочтительно физиологически лабильная линкерная группа представляет собой линкер, чувствительный к нуклеазе, предпочтительно фосфодисложноэфирный линкер.

Для конкретных воплощений предпочтительный L1 линкер состоит из физиологически лабильного линкера и C2 – C36 аминокильной группы, включая, например, C6 - C12 аминокильные группы. В предпочтительном воплощении линкер L1 состоит из линкера PO и C6 амиолинкера.

В некоторых воплощениях компонент-носитель выбран из карбогидратного конъюгата или липофильного конъюгата или компонент-носитель содержит как карбогидратный, так и липофильный конъюгат.

Карбогидратная конъюгирующая группа может быть выбрана, например, из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина, N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина и N-изобутаноилгалактозамина. Предпочтительно карбогидратная конъюгирующая группа представляет собой конъюгирующую группу, нацеленную на асиалогликопротеиновый рецептор. Липофильный конъюгат может представлять собой гидрофобную группу, такую как C16-20 гидрофобную группу, стерол, холестерол. Другие карбогидратные и липофильные группы, которые могут быть применены представляют собой, например, раскрытое в данном документе.

Для некоторых воплощений олигомер может содержать дополнительный динуклеотидный мотив CA. Предпочтительно в контексте олигомерного конъюгата, мотив CA расположен между компонентом-носителем и олигомером. Мотив CA предпочтительно содержит фосфодисложноэфирную связь и служит в качестве PO линкера между олигомером и компонентом-носителем.

Вирус гепатита В (HBV)

Предполагается, что все олигомеры и олигомерные конъюгаты, описанные в данном документе, могут быть применены для лечения вирусного заболевания, в

частности заболевания, ассоциированного с HBV. Такие применения формируют часть настоящего изобретения.

Предполагается, что все олигомеры и олигомерные конъюгаты, описанные в данном документе, могут быть применены при производстве лекарственного препарата для лечения вирусного заболевания, в частности заболевания, ассоциированного с HBV. Такие применения формируют часть настоящего изобретения.

Предполагается, что все олигомеры и олигомерные конъюгаты, описанные в данном документе, могут быть введены субъекту как часть способа для облегчения, устранения или лечения вирусного заболевания, в частности заболевания, ассоциированного с HBV. Такие способы формируют часть настоящего изобретения.

Предполагается, что все олигомеры или олигомерные конъюгаты, описанные в данном документе, могут составлять часть фармацевтической композиции для лечения вирусного заболевания, в частности заболевания, ассоциированного с HBV. Такие фармацевтические композиции формируют часть настоящего изобретения.

Вирус гепатита В (HBV) является видом рода *Orthohepadnavirus*, который является частью семейства *Hepadnaviridae*. Вирус вызывает заболевание гепатитом В. Помимо гепатита, инфицирование HBV может приводить к циррозу и гепатоклеточной карциноме. Также показано, что оно может повышать риск рака печени.

Вирус делят на четыре основных серотипа (adr, adw, ayr, ayw) на основании антигенных эпитопов, представленных на его белках оболочки, или на восемь генотипов (A–H) согласно всем вариациям нуклеотидной последовательности генома. Генотипы имеют различное географическое распределение, и различия между генотипами влияют на сложность заболевания, направление и вероятность осложнений, и ответ на лечение и возможно вакцинацию. Генотипы различаются по меньшей мере на 8%. Тип F, который отличается от других геномов на 14%, является наиболее дивергентным типом из известных. Тип A преобладает в Европе, африке и Юго-восточной Азии, включая Филиппины. Типы B и C преобладают в Азии; тип D наиболее распространен в районе Средиземноморья, среднем Востоке и Индии; тип E локализован в странах Африки к югу от Сахары; тип E (или H) ограничен Центральной и Южной Америкой. Тип G обнаруживают во Франции и Германии. Генотипы A, D и F преобладают в Бразилии, и все генотипы встречаются в Соединенных штатах с частотами в зависимости от этнической принадлежности.

HBV обладает геномом из кольцевой ДНК, однако ДНК не является полностью двуцепочечной, поскольку на одном конце полноразмерной цепи связана

с вирусной ДНК полимеразой. Геном имеет в длину 3020–3320 нуклеотидов (для полноразмерной цепи) и 1700–2800 нуклеотидов (для короткой цепи).

Существуют четыре известных гена, кодируемых геномом HBV (C, P, S и X). Ген C кодирует белок ко́ра (HBcAg), и его старт-кодону предшествует расположенный выше AUG старт-кодон, с которого образуется пре-белок ко́ра. HBeAg образуется посредством протеолиза пре-белка ко́ра. Ген P кодирует ДНК полимеразу.

HBx

Полипептид HBx представляет собой белок из 154 остатков, который влияет на транскрипцию, сигнальную трансдукцию, прогресс клеточного цикла, белковую деградацию, апоптоз и хромосомную стабильность у хозяина. Он формирует гетеродимерный комплекс со своим клеточным целевым белком (HBX взаимодействующий белок: HBXIP), и данное взаимодействие нарушает динамику centrosомы и образование митотического веретена. Он взаимодействует с DDB1 (белок 1, связывающийся с поврежденной ДНК), перенаправляя активность убихитин-лигазы комплексов CUL4-DDB1 E3, которые тесно вовлечены во внутриклеточную регуляцию репликации и репарации ДНК, транскрипцию и сигнальную трансдукцию.

Хотя он утратил существенную идентичность последовательности с каким-либо известным белком позвоночных, он вероятно должен был развиваться из ДНК гликозилазы. У трансгенных мышей, экспрессирующих X белок в печени, с большей вероятностью, чем у дикого типа развивается гепатоклеточная карцинома. Поскольку белок X обеспечивает развитие клеточного цикла, несмотря на связывание с и ингибирование функции белка опухолевого супрессора p53. Экспериментальные наблюдения также подтверждают, что белок HBx повышает TERT и теломеразную активность, продлевая срок жизни гепатоцитов и способствуя злокачественной трансформации.

В исследовании выделенных раковых клеток печени, инфицированных HBV, уровень экспрессии белка аргинин метилтрансферазы 1 (PRMT1) был ассоциирован с изменениями в транскрипции из-за метилтрансферазной функции PRMT1. Повышенная экспрессия вызывает снижение числа транскрибируемых генов HBV, в тоже время наоборот, пониженная экспрессия вызывает повышение. Для PRMT1 также обнаружено, что он рекрутируется (привлекается) ДНК HBV во время репликации для регуляции процесса транскрипции. Повышенная экспрессия HBx напротив приводит к ингибированию PRMT1-опосредованного метилирования белка, давая преимущество вирусной репликации.

Последовательность-мишень HBx содержит последовательности, начиная с первого описанного сайта инициации транскрипции в позиции 1196 до сайта полиаденилирования в позиции 1941. Последовательность от позиции 1196 до 1941 последовательности U95551 представлена в виде SEQ ID NO 1. Последовательность U95551 представлена в виде SEQ ID NO 3.

HBsAg

HBsAg (также известный как основной поверхностный антиген, основной поверхностный антиген HBV, основной поверхностный антиген HBV и 'S') представляет собой поверхностный антиген HBV.

Ген S представляет собой ген, кодирующий поверхностный антиген (HBsAg). Ген HBsAg является одной длинной открытой рамкой считывания, но содержит в рамке три «старт-кодона» (ATG), которые разделяют ген на три части пре-S1, пре-S2 и S. Учитывая множество старт-кодонов, образуются полипептиды трех различных размеров, называемые большой, средний и малый (пре-S1 + пре-S2 + S, пре-S2 + S, или S).

HBsAg кодирует три гликопротеина. Белки транслируются в одной и той же рамке считывания, но начиная с различных старт-кодонов AUG; таким образом, все имеют одинаковый С-конец. Наибольшим белком является белок L (42кДа) и внутри него заключен гликопротеин. Гликопротеин S (27кДа) заключен внутри белка M. Белок HBsAg также секретируется в сыворотке пациентов, где он может быть обнаружен в виде сферических (в основном самоассоциированный белок S) или филаментных частиц (также в основном белок S, но с некоторым L и M). Образование является меньшим, чем реальный вирус, но филаменты могут быть довольно большими (несколько сотен нанометров).

S-HBsAg составляет в длину 226 аминокислотных остатков. Он представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, который заякорен в липидном бислое ЭР через аминотерминальный трансмембранный домен (TMD-I) между остатками 4 и 24. Он содержит нижерасположенную цитозольную петлю (CYL-I) между остатками 24 и 80, второй трансмембранный домен (TMD-II) между остатками 80 и 100, и антигенную петлю (AGL), охватывающую остатки 101-164, обращенные в полость ЭР (или поверхности экстрацеллюлярных частиц). Карбоксильный конец (остатки 165 - 226) содержит два TMD (TMD-III и -IV), расположенных в позициях 173 - 193 и 202 - 222, соответственно, разделенных короткой последовательностью (остатки 194 - 201), упоминаемой в данном документе как цитозольная петля II (CYL-II), поскольку она предположительно представляет собой остаток на цитозольной стороне мембраны ЭР. Последовательность белка M-HBsAg является более

длинной, чем таковая S-HBsAg на 55 остатков (пре-S2 домен) на аминоконцевом конце; она объединена с последней в вирусной оболочке, но является необязательной как для морфогенеза, так и для инфицирования *in vitro*. L-HBsAg содержит полный полипептид М с дополнительным аминоконцевым участком М (пре-S1) из 108 – 119 остатков в зависимости от генотипа HBV. Для него описаны две топологии, с аминоконцевым пре-S доменом (пре-S1 плюс пре-S2) являющимся цитозольным на мембране ЭР (изнутри на секретируемых вирионах) или люминальным (экспонируемым на поверхности вириона). Внутренняя конформация вовлечена в рекрутирование нуклеокапсида для сборки вируса, тогда как внешнее расположение соответствует рецептор-связывающей функции при проникновении вируса.

Все три белка оболочки синтезируются в мембране эндоплазматического ретикула (ЭР), где они агрегируют через белок-белковые взаимодействия, приводящие в первую очередь к секреции пустых S-HBsAg-покрытых субвирусных частиц (SVPs). Это только в случае, когда L-HBsAg присутствует в агрегатах белка оболочки на мембране ЭР для того, чтобы нуклеокапсид HBV мог быть вовлечен в сборку комплекса и высвобожден в виде зрелого вириона. Вследствие преодоления активности S-HBsAg для самосборки по сравнению с таковой L-HBsAg, образование вириона HBV происходит только в редких случаях.

Последовательность-мишень HBsAg содержит последовательности, начинающиеся с кольцевой последовательности U95551 с участка старта транскрипции в позиции 3158 - 3182 и с позиции 1 до сайта полиаденилирования в позиции 1941. Таким образом, последовательность-мишень HBsAg содержит последовательности комбинированных последовательностей с позиции 3158 по 3182 и позиции 1-1944 кольцевой последовательности U95551. Данная последовательность-мишень представлена как SEQ ID NO 2. Последовательность U95551 представлена в виде SEQ ID NO 3.

Мишень

В предпочтительном аспекте, соответственно олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен модулировать последовательность-мишень HBx или HBsAg вируса гепатита В (HBV). В данном отношении олигомер по изобретению может оказывать влияние на ингибирование последовательности-мишени, обычно в клетках млекопитающих, таких как клетки человека, таких как клетки печени.

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению связывается с целевой нуклеиновой кислотой и модулирует экспрессию по меньшей мере на 10% или 20% по сравнению с нормальным уровнем

экспрессии, более предпочтительно по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% по сравнению с нормальным уровнем экспрессии (таким как уровень экспрессии в отсутствии олигомера(ов) или олигомерного конъюгата(ов)).

В одном воплощении олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к понижению (например, ингибированию, уменьшению или устранению) экспрессии гена HBx или HBsAg. В данном отношении олигомер по изобретению может влиять на ингибирование HBx или HBsAg. Такое ингибирование обычно может происходить в клетке млекопитающего, такой как клетка человека, такая как клетка печени. В некоторых воплощениях олигомеры по изобретению связываются с целевой нуклеиновой кислотой и влияют на ингибирование экспрессии по меньшей мере на 10% или 20% по сравнению с нормальным уровнем экспрессии, более предпочтительно по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% ингибирования по сравнению с нормальным уровнем экспрессии (таким как уровень экспрессии в отсутствии олигомера(ов) или олигомерного конъюгата(ов)).

В некоторых воплощениях, такое модулирование обнаруживается, в случае применения 0,04 – 25 нМ, такой как 0,8-20 нМ концентрации соединения по изобретению. В одном и том же или разных воплощениях модулирование экспрессии составляет менее 100%, например, менее 98%, менее 95%, менее 90%, менее 80%, например, менее 70%. Модулирование уровня экспрессии может быть определено за счет измерения уровней белка, например, при помощи таких методов, как SDS-PAGE с последующим Вестерн-блотом при помощи соответствующих антител к целевому белку. Альтернативно, модулирование уровней экспрессии может быть определено за счет измерения уровней мРНК, например, при помощи Нозерн-блота или количественной РВ-ПЦР. В случае измерения через уровни мРНК, уровень понижения при применении соответствующей дозы, такой как концентрация 0,04-25 нМ, например, 0,8-20 нМ, в некоторых воплощениях, обычно составляет 10-20% нормальных уровней в отсутствии соединения, конъюгата или композиции по изобретению.

Как показано в данном документе, клетки могут представлять собой *in vitro* трансфицированные клетки. Применяемая концентрация олигомера или олигомерного конъюгата в некоторых воплощениях, составляет 5 нМ. Применяемая концентрация олигомера может в некоторых воплощениях составлять 25 нМ. Применяемая концентрация олигомера и олигомерного конъюгата в некоторых воплощениях составляет 1 нМ. Следует отметить, что концентрацию олигомера, применяемую для лечения клетки обычно получают в клеточном исследовании *in vitro*, при помощи трансфекции (Lipofecton), как показано в примерах. В отсутствии

трансфецирующего агента концентрация олигомера или олигомерного конъюгата, необходимая для достижения снижения экспрессии мишени обычно составляет 1-25 мкМ, например, 5 мкМ.

Таким образом, изобретение предлагает способ снижения и ингибирования экспрессии белка HBx или HBsAg и/или мРНК в клетке, которая экспрессирует белок HBx или HBsAg и мРНК, упомянутый способ, содержащий введение олигомера или конъюгата по изобретению в упомянутую клетку для снижения или ингибирования экспрессии белка HBx или HBsAg и/или мРНК в упомянутой клетке. Соответственно, клетка представляет собой клетку млекопитающего, такую как клетка человека. В некоторых воплощениях введение может быть осуществлено *in vitro*. В некоторых воплощениях введение может быть осуществлено *in vivo*.

Для конкретных воплощений олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата, нацеленного на HBx, также связывается с HBsAg.

Последовательность-мишень

Олигомеры или олигомерные конъюгаты содержат или состоят из непрерывной нуклеотидной последовательности, соответствующей обратной комплементарной последовательности нуклеотидной последовательности, присутствующей в последовательности-мишени.

Последовательность-мишень может представлять собой ген или мРНК, такой как кодирующий или не кодирующий участок гена или мРНК. Например, последовательность-мишень может представлять собой кодирующий или не кодирующий экзон. Последовательность-мишень может содержать по меньшей мере часть экзона. Последовательность-мишень может представлять собой часть экзона, такую как внутренняя часть экзона.

В практике настоящего изобретения последовательность-мишень может представлять собой одноцепочечную или двуцепочечную ДНК или РНК; однако предпочтительны одноцепочечные ДНК и РНК мишени. Следует понимать, что последовательность-мишень, на которую направлены антисмысловые олигонуклеотиды по изобретению, включает аллельные формы целевого гена и соответствующие мРНК, включая варианты сплайсинга. Существует значительное число руководств в литературе по выбору конкретных последовательностей антисмысловых олигонуклеотидов с учетом знания последовательности целевого полинуклеотида, например, Cook S.T. *Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications*, Marcel Dekker, Inc, 2001; Peyman and Ulmann, *Chemical Reviews*, 90:543-584, 1990; и Crooke, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32:329-376 (1992). мРНК мишени могут включать 5' кэп-сайт, участок связывания праймера тРНК, сайт

инициаторного кодона, донорный сайт сплайсинга мРНК и акцепторный сайт сплайсинга мРНК.

В случае, когда полинуклеотидная последовательность-мишень содержит транскрипт мРНК, последовательность комплементарных олигонуклеотидов может гибридизоваться с любой желаемой частью транскрипта. Такие олигонуклеотиды в принципе эффективны для ингибирования трансляции и способны индуцировать эффекты, описанные в данном документе. Предполагается, что трансляция наиболее эффективно ингибируется за счет блокирования мРНК в сайте или близко к инициаторному кодону. Таким образом, олигонуклеотиды могут быть комплементарны 5'-участку транскрипта мРНК. Олигонуклеотиды могут быть комплементарны мРНК, включая инициаторный кодон (первый кодон на 5' конце транслируемой части транскрипта), или кодоны, прилегающие к инициаторному кодону.

В одном воплощении последовательность-мишень может быть идентичной у генотипов А-Н HBV (подробно описано ниже).

В одном воплощении последовательность-мишень может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична любому одному или более генотипу А-Н HBV. Например, последовательность-мишень может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична генотипу А HBV. Например, последовательность-мишень может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична генотипу В HBV. Например, последовательность-мишень может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична генотипу С HBV. Например, последовательность-мишень может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична генотипу D HBV. Например, последовательность-мишень может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична генотипу Е HBV. Например, последовательность-мишень может быть по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%

меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична у генотипов А, В, С и D HBV.

В различных воплощениях последовательность-мишень находится внутри последовательности, показанной в виде SEQ ID NO 3.

В одном воплощении последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения.

В различных воплощениях последовательность-мишень представляет собой HBx или HBsAg или их вариант естественного происхождения.

В различных воплощениях последовательность-мишень находится внутри последовательности, показанной в виде SEQ ID NO 1.

В различных воплощениях последовательность-мишень находится внутри последовательности, показанной в виде SEQ ID NO 2.

В различных воплощениях последовательность-мишень выбрана из одной или более позиций в SEQ ID NO 3: позиция 1-1944, позиция 157 - 1840, позиция 1196-1941, позиция 1376-1840 и позиция 3158-3182. Предпочтительно последовательность-мишень выбрана из позиции 1530-1598 SEQ ID NO 3, более предпочтительно из позиции 1577-1598 SEQ ID NO 3 и наиболее предпочтительно из позиции 1530-1543 SEQ ID NO 3.

В различных воплощениях последовательность-мишень может быть выбрана из группы, состоящей из любой одной или более из позиций:

1264-1278;

1265-1277;

1530-1543;

1530-1544;

1531-1543;

1551-1565;

1551-1566;

1577-1589;

1577-1591;

1577-1592;

1577-1598;

1578-1590;

1578-1592;

1583-1598;

1584-1598;

1585-1598;

670-706

670-684

691-705;

691-706;

692-706;

693-706;

694-706;

SEQ ID NO 3.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на 8-30, 8-20, 8-18, 8-16, 8-14, 8-12 или 8-10 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиция 1530 - 1598, более предпочтительно позиция 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиция 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3; предпочтительно, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3; предпочтительно, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 8 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3; предпочтительно, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 9 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3 предпочтительно,

где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 10 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3; предпочтительно где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению нацелен на по меньшей мере 11 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3 предпочтительно, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 12 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3 предпочтительно где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 13 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3 предпочтительно где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 14 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3 предпочтительно

где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в качестве позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3 предпочтительно где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В аспекте олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способен к нацеливанию на по меньшей мере 16 непрерывных нуклеотидов внутри последовательности, показанной в виде позиции 1200 - 1900, предпочтительно позиции 1530 - 1598, более предпочтительно позиции 1577 - 1598, наиболее предпочтительно позиции 1530 - 1543 SEQ ID NO 3 SEQ ID NO 3 предпочтительно где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат комплементарен упомянутым непрерывным нуклеотидам.

В одном воплощении последовательность-мишень содержит последовательность внутри последовательности, указанной для SEQ ID NO 1 или SEQ ID No 2 или SEQ ID No 3 или последовательности, обладающей по меньшей мере 80% идентичностью с ними. Таким образом, олигомер или олигомерный конъюгат может содержать или состоять из корового мотива, выбранного из группы, представленной в данном документе, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат (или его непрерывная нуклеотидная часть) могут при желании иметь одно, два или три несоответствия относительно упомянутой выбранной последовательности мотива:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);

AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);

AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);

CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);

GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);

CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);

CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);

CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)

CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)

CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834)

В одном воплощении последовательность-мишень содержит последовательность, указанную ниже или последовательность, обладающую по меньшей мере 80% идентичностью любой из них. Таким образом, олигомер или олигомерный конъюгат может содержать или состоять из последовательности, гибридизующейся с последовательностью-мишенью, выбранной из группы, представленной ниже, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат (или его непрерывная нуклеотидная часть) могут возможно иметь одно, два или три несоответствия относительно упомянутой выбранной последовательности-мишени.

последовательность-мишень
acggggcgcacctctctttacgcg (SEQ ID NO 827)
cgtgtgcacttcgcttcacctc (SEQ ID NO 828)
ccgtctgtgccttctc (SEQ ID NO 829)
cgatccatactgcgg (SEQ ID NO 830)
tggctcagtttacta (SEQ ID NO 831)
ctagtgccatttggtt (SEQ ID NO 833)

В некоторых воплощениях олигомер или олигомерный конъюгат могут допускать 1, 2, 3 или 4 (или более) несоответствий, в случае с гибридизацией с последовательностью-мишенью и еще достаточным связыванием с мишенью для получения желаемого эффекта, т.е. снижения экспрессии мишени. Несогласия могут быть, например, компенсированы за счет повышенной длины олигомерной нуклеотидной последовательности и/или повышенного числа нуклеотидных аналогов, таких как LNA, присутствующих внутри нуклеотидной последовательности.

В некоторых воплощениях непрерывная нуклеотидная последовательность содержит не более 3, например не более 2 несоответствий в случае гибридизации с

последовательностью-мишенью, такой как соответствующий участок нуклеиновой кислоты, которая кодирует HBx или HBsAg.

В некоторых воплощениях непрерывная нуклеотидная последовательность содержит не более чем одно несоответствие в случае гибридизации с последовательностью-мишенью, такой как соответствующий участок нуклеиновой кислоты, которая кодирует HBx или HBsAg.

В случае когда мишенью является HBx, нуклеотидная последовательность олигомера или олигомерного конъюгата по изобретению или непрерывная нуклеотидная последовательность предпочтительно по меньшей мере на 80% идентична (иногда упоминается как гомология или гомологична) соответствующей последовательности, выбранной из нуклеотидных последовательностей, представленных в данном документе, например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96% гомологична, по меньшей мере на 97% гомологична, по меньшей мере на 98% гомологична, по меньшей мере на 99% гомологична, например, на 100% гомологична (идентична).

В случае когда мишенью является HBx, нуклеотидная последовательность олигомера или олигомерного конъюгата по изобретению непрерывная нуклеотидная последовательность предпочтительно по меньшей мере на 80% идентична (упоминается как гомология или гомологична) обратной комплементарной последовательности соответствующей последовательности внутри последовательности, представленной в виде SEQ ID NO 1, например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96% гомологична, по меньшей мере на 97% гомологична, по меньшей мере на 98% гомологична, по меньшей мере на 99% гомологична, например, 100% гомологична (идентична).

В случае, когда мишенью является HBx, нуклеотидная последовательность олигомера или олигомерного конъюгата по изобретению или непрерывная нуклеотидная последовательность предпочтительно по меньшей мере на 80% комплементарна субпоследовательности, присутствующей внутри последовательности, представленной в виде SEQ ID NO 1, например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96% комплементарна, по меньшей мере на 97%

комплементарна, по меньшей мере на 98% комплементарна, по меньшей мере на 99% комплементарна, например, на 100% комплементарна (абсолютно комплементарна).

В некоторых воплощениях в случае, когда мишенью является HBx, олигомер или олигомерный конъюгат (или его непрерывная нуклеотидная часть) выбран из или содержит одну из последовательностей, представленных в данном документе, или ее субпоследовательность по меньшей мере из 10 непрерывных нуклеотидов, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат (или его непрерывная нуклеотидная часть) может при желании содержать одно, два или три несоответствия в сравнении с последовательностью.

В случае, когда мишенью является HBsAg, нуклеотидная последовательность олигомера или олигомерного конъюгата по изобретению или непрерывная нуклеотидная последовательность предпочтительно по меньшей мере на 80% идентична (иногда упоминается как гомология или гомологична) соответствующей последовательности, выбранной из группы, представленной в данном документе, например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96% гомологична, по меньшей мере на 97% гомологична, по меньшей мере на 98% гомологична, по меньшей мере на 99% гомологична, например, на 100% гомологична (идентична).

В случае, когда мишенью является HBsAg, нуклеотидная последовательность олигомера или олигомерного конъюгата по изобретению или непрерывная нуклеотидная последовательность предпочтительно по меньшей мере на 80% идентична (иногда упоминается как гомология или гомологична) обратно комплементарной последовательности соответствующей последовательности, присутствующей внутри последовательности, представленной в виде SEQ ID NO 2, например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96% гомологична, по меньшей мере на 97% гомологична, по меньшей мере на 98% гомологична, по меньшей мере на 99% гомологична, например, на 100% гомологична (идентична).

В случае, когда мишенью является HBsAg, нуклеотидная последовательность олигомера или олигомерного конъюгата по изобретению или непрерывная нуклеотидная последовательность предпочтительно по меньшей мере на 80% комплементарна субпоследовательности, присутствующей внутри последовательности, представленной в виде SEQ ID NO 2, например, по меньшей

мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96% комплементарна, по меньшей мере на 97% комплементарна, по меньшей мере на 98% комплементарна, по меньшей мере на 99% комплементарна, например, на 100% комплементарна (абсолютно комплементарна).

В некоторых воплощениях в случае, когда мишенью является HBsAg, олигомер или олигомерный конъюгат (или его непрерывная нуклеотидная часть) выбран из или содержит одну из последовательностей, выбранных из группы, представленной в данном документе, или ее субпоследовательности из по меньшей мере 10 непрерывных нуклеотидов, где упомянутый олигомер или олигомерный конъюгат (или его непрерывная нуклеотидная часть) могут возможно содержать один, два или три несоответствия, при сравнении с последовательностью.

В некоторых воплощениях субпоследовательность может состоять из 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 непрерывных нуклеотидов, например, из 12-22, например, из 12-18, например из 12-16 нуклеотидов. Соответственно в некоторых воплощениях субпоследовательность имеет такую же длину, как и непрерывная нуклеотидная последовательность олигомера по изобретению.

Однако, считается, что, в некоторых воплощениях нуклеотидная последовательность олигомера или олигомерного конъюгата может содержать дополнительные 5' или 3' нуклеотиды, например, независимо, 1, 2, 3, 4 или 5 дополнительных нуклеотидов 5' и/или 3', которые некомплементарны последовательности-мишени. В этом отношении олигомер по изобретению может в некоторых воплощениях, содержать непрерывную нуклеотидную последовательность, которая фланкирована 5' и/или 3' дополнительными нуклеотидами. В некоторых воплощениях дополнительные 5' или 3' нуклеотиды представляют собой нуклеотиды естественного происхождения, такие как ДНК или РНК. В некоторых воплощениях дополнительные 5' или 3' нуклеотиды могут представлять участок D, как упомянуто в контексте гепмерного олигомера или олигомерного конъюгата в данном документе.

Рекрутирование (привлечение) РНКазы

Считают, что олигомерная молекула может функционировать через деградацию мРНК, не опосредованную РНКазой, такую как стерическое препятствие трансляции или другие способы.

Для некоторых воплощений олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению способны рекрутировать (привлекать) эндорибонуклеазу (РНКазу), такую как РНКаза Н.

Предпочтительно, что олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению содержит участок из по меньшей мере 6, например, по меньшей мере 7 непрерывных нуклеотидных звеньев, например, по меньшей мере 8 или по меньшей мере 9 непрерывных нуклеотидных звеньев (остатки), включая 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 непрерывных нуклеотидов, которые, в случае формирования дуплета с комплементарной целевой РНК, способны рекрутировать РНКазу. Непрерывная последовательность, способная рекрутировать РНКазу может представлять собой участок X, как упомянуто в контексте гзпмера, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях размер непрерывной последовательности, которая способна рекрутировать РНКазу, такой как участок X, может быть большим, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидных звеньев.

ЕР 1 222 309 предлагает *in vitro* способы определения активности РНКазы, которые могут быть применены для определения способности рекрутировать РНКазу Н. Олигомер считается способным рекрутировать РНКазу Н, если в случае присутствия вместе с комплементарной РНК мишенью, он имеет начальную скорость, измеренную в пмоль/л/мин, по меньшей мере 1 %, например, по меньшей мере 5%, например, по меньшей мере 10% или более чем 20% начальной скорости, определенной при помощи только ДНК олигонуклеотида, имеющего одну и ту же нуклеотидную последовательность, но содержащую только ДНК звенья, без 2' замен, с фосфоротиоатными связующими группами между всеми звеньями в олигонуклеотиде, при помощи методологии, предложенной в примерах 91 - 95 ЕР 1 222 309.

В некоторых воплощениях, олигомер считают практически не способным рекрутировать РНКазу Н, если в случае присутствия вместе с комплементарной РНК мишенью и РНКазой Н, начальная скорость РНКазы Н, измеренная в пмоль/л/мин составляет менее 1%, например, менее 5%, например, менее 10% или менее 20% мощности эквивалентного только ДНК олигонуклеотида, без 2' замен, с фосфоротиоатными связующими группами между всеми нуклеотидами в олигонуклеотиде при помощи методологии, предложенной в примерах 91 - 95 ЕР 1 222 309.

В других воплощениях олигомер считают способным рекрутировать РНКазу Н, если в случае присутствия с комплементарной РНК мишенью и РНКазой Н, начальная скорость РНКазы Н, измеренная в пмоль/л/мин, составляет по меньшей

мере 20%, например, по меньшей мере 40%, например, по меньшей мере 60%, например, по меньшей мере 80% начальной скорости, определенной при помощи эквивалентного только ДНК олигонуклеотида, без 2' замен, с фосфоротиоатными связующими группами между всеми нуклеотидами в олигонуклеотиде, при помощи методологии, предложенной в примерах 91 - 95 EP 1 222 309.

Обычно, участок олигомера или олигомерного конъюгата по изобретению, который формирует последовательные нуклеотидные звенья, которые при формировании в дуплете с комплементарной целевой РНК способны рекрутировать РНКазу, состоит из нуклеотидных звеньев, которые формируют дуплет подобный ДНК/РНК с РНК-мишенью, и включают как ДНК, так и LNA звенья, которые присутствуют в альфа-L конфигурации, в частности предпочтительно альфа-L-окси-LNA.

Олигомер или олигомерный конъюгат по изобретению может содержать нуклеотидную последовательность, которая содержит как нуклеотиды, так и нуклеотидные аналоги и может быть в виде гзпмера, «хэдмера» или миксмера.

В некоторых воплощениях, в дополнение к усилению аффинности олигомера в отношении целевого участка, некоторые нуклеозидные аналоги могут опосредовать связывание РНКазой (например, РНКазой Н) и расщепление. Поскольку звенья α -L-LNA рекрутируют в определенной степени активность РНКазы Н, в некоторых воплощениях, участки гзпов (например, участок Х как упомянуто в данном документе) олигомеров, содержащих звенья α -L-LNA состоят из нескольких звеньев, распознаваемых и расщепляемых РНКазой Н и вводят большую гибкость в конструкцию миксмера.

Синтез

Настоящее изобретение предлагает способ производства олигомерного конъюгата, содержащий конъюгирование по меньшей мере одного олигомера с компонентном-носителем, где упомянутый олигомерный конъюгат приемлем для лечения вирусного заболевания.

Настоящее изобретение также предлагает способ производства полиолигомерного конъюгата, как описано в данном документе, содержащий прикрепление одного или более олигомеров к линкерной группе (Е или L) или симметричному ветвящему участку F, который затем прикреплен к компоненту-носителю, как описано в данном документе, где упомянутый олигомерный конъюгат приемлем для лечения вирусного заболевания.

В некоторых воплощениях симметричный ветвящийся участок представляет собой или 1,3-пентиламидопропил (от 1,3-бис-[5-(4,4'-

диметокситритилокси)пентиламидо]пропил-2-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидит), трис-2,2,2-(пропилоксиметил)этил (от трис-2,2,2-[3-(4,4'-диметокситритилокси)пропилоксиметил]этил-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидит) или трис-2,2,2-(пропилоксиметил)метиленоксипропил (от трис-2,2,2-[3-(4,4'-диметокситритилокси)пропилоксиметил]метиленоксипропил-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидит). В некоторых воплощениях ассиметричный ветвящийся участок представляет собой 1,3-пентиламидопропил (от 1-[5-(4,4'-диметокситритилокси)пентиламидо]-3-[5-флуоренометоксикарбониллоксипентиламидо]-пропил-2-[(2-цианоэтил)-(N,N-диизопропил)]-фосфорамидит), GlenResearch, USA предлагает такие приемлемые ветвители (например, каталожный номер 0-1920, 10-1922 и 10-1925).

Линкерные группы и ветвящиеся участки, как описано в данном документе, могут быть расщепляемыми или нерасщепляемыми.

В дальнейшем аспекте предложен способ производства композиции по изобретению, содержащей смешивание олигомерного конъюгата по изобретению с фармацевтически приемлемым разбавителем, растворителем, носителем, солью и/или адъювантом.

Активированные олигомеры

Термин «активированный олигомер», как употреблено в данном документе, относится к олигомеру по изобретению, который ковалентно связан (т.е. функционализирован) с по меньшей мере одной функциональной группой, которая делает возможным ковалентное связывание олигомера с одной или более конъюгированной группой, т.е. группой, которая сама не является нуклеиновой кислотой или звеньями, с образованием конъюгатов, описанных в данном документе. Обычно функциональная группа будет содержать химическую группу, способную ковалентно связываться с олигомером через, например, 3'-гидроксильную группу или экзоциклическую NH_2 -группу аденинового основания, спейсер, который предпочтительно представляет собой гидрофильную и терминальную группу, способную связываться с конъюгированной группой (например, амино, сульфгидрильная или гидроксильная группа). В некоторых воплощениях, данная терминальная группа не защищена, например, представляет собой NH_2 -группу. В других воплощениях терминальная группа защищена, например, посредством любой приемлемой защитной группы, такой как таковые, описанные в «Защитные группы в Органическом синтезе» Theodora W Greene and Peter GM Wuts, 3rd edition (JohnWiley&Sons, 1999). Примеры приемлемых гидроксильных защитных групп включают сложные эфиры, такие как сложный

ацетатный эфир, алкильные группы, такие как бензил, дифенилметил или трифенилметил и тетрагидропиранил. Примеры приемлемых аминозащитных групп включают бензил, альфа-метилбензил, дифенилметил, трифенилметил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и ацильные группы, такие как трихлорацетил или трифторацетил. В некоторых воплощениях функциональная группа является саморасщепляемой. В других воплощениях функциональная группа является биodeградируемой. См., например, U.S. Patent No. 7,087,229, который включен в данный документ во всей полноте посредством ссылки.

В некоторых воплощениях олигомеры по изобретению функционализированы на 5' конце, чтобы сделать возможным ковалентное прикрепление конъюгированной группы к 5' концу олигомера. В других воплощениях олигомеры по изобретению могут быть функционализированы на 3' конце. В других воплощениях олигомеры по изобретению могут быть функционализированы вдоль цепи или по гетероциклической группе основания. В других воплощениях олигомеры по изобретению могут быть функционализированы по более чем одной позиции, выбранной из 5' конца и 3' конца, цепи и основания.

В некоторых воплощениях активированные олигомеры по изобретению синтезируют при помощи включения во время синтеза одного или более звеньев, ковалентно прикрепленных к функциональной группе. В других воплощениях активированные олигомеры по изобретению синтезируют при помощи звеньев, которые не функционализированы, и олигомер функционализируют после завершения синтеза. В некоторых воплощениях олигомеры функционализированы при помощи затрудненного сложного эфира, содержащего аминокильный линкер, где алкильная часть имеет формулу $(CH_2)_w$, где w представляет собой целое число, варьирующее от 1 до 10, предпочтительно приблизительно 6, где алкильная часть алкиламино группы может представлять собой прямую цепь или разветвленную цепь, и где функциональная группа прикреплена к олигомеру через сложноэфирную группу $(-O-C(O)-(CH_2)_wNH)$.

В других воплощениях олигомеры функционализированы при помощи затрудненного сложного эфира, содержащего $(CH_2)_w$ -сульфгидрильный (SH) линкер, где w представляет собой целое число, варьирующее от 1 до 10, предпочтительно приблизительно 6, где алкильная часть алкиламино группы может представлять собой прямую цепь или разветвленную цепь, и где функциональная группа прикреплена к олигомеру через сложноэфирную группу $(-O-C(O)-(CH_2)_wSH)$. В некоторых воплощениях сульфгидрил-активированные олигонуклеотиды

конъюгированы с полимерными группами, такими как полиэтиленгликоль или пептида (через образование дисульфидной связи).

Активированные олигомеры, содержащие затрудненные сложные эфиры, как описано выше, могут быть синтезированы посредством любого способа, известного в области техники, и в частности способов, раскрытых в PCT Publication No. WO 2008/034122 и примерах в нем, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В других воплощениях олигомеры по изобретению функционализированы посредством введения сульфгидрильной, amino или гидроксильной группы в олигомер при помощи функционализирующего реагента фактически, как описанного в U.S. Patent Nos. 4,962,029 и 4,914,210, т.е. по существу линейного реагента, содержащего фосфорамидит на одном конце, связанном через цепь спейсера с противоположным концом, который содержит защищенную или не защищенную сульфгидрильную, amino или гидроксильную группу. Такие реагенты в первую очередь реагируют с гидроксильными группами олигомера. В некоторых воплощениях, такие активированные олигомеры имеют функционализированный реагент, соединенный с 5'-гидроксильной группой олигомера. В других воплощениях активированные олигомеры имеют функционализированный реагент, соединенный с 3'-гидроксильной группой. В других воплощениях активированные олигомеры по изобретению имеют функционализированный реагент, соединенный с гидроксильной группой на остоле олигомера. В дальнейших воплощениях олигомер по изобретению функционализирован при помощи более чем одного функционализирующего реагента, как описано в патентах США 4,962,029 и 4,914,210, включенных в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Способы синтеза таких функционализирующих реагентов и их включение в звенья или олигомеры раскрыты в патентах США 4,962,029 и 4,914,210.

В некоторых воплощениях, 5'-терминальный конец олигомера, связанного с твердой фазой, функционализируют при помощи производного диенилфосфорамидита, с последующей конъюгацией незащищенного олигомера с, например, аминокислотой или пептидом через реакцию циклоприсоединения Дильса-Альдера.

В различных воплощениях, включение звеньев, содержащих модификации 2'-сахара, такие как 2'-карбамат замещенный сахар или 2'-(О-пентил-N-фталимидо)-дезоксирибозу, в олигомер способствует ковалентному прикреплению конъюгированных групп к сахарам олигомера. В других воплощениях олигомер с amino-содержащим линкером в 2'-позиции одного или более звеньев получают при

помощи реагента, такого как, например, 5'-диметокситритил-2'-O-(е-фталимидиламинопентил)-2'-дезоксиаденозин-3'-N,N-диизопропил-цианозтоксифосфорамидит (см., например, Manoharan et al., Tetrahedron Letters, 1991, 34, 7171.).

В дальнейших воплощениях олигомеры по изобретению могут иметь амин-содержащие функциональные группы на нуклеосновании, в том числе на N6 аминогруппе пурина, на внециклическом N2 гуанина или на N4 или 5 позициях цитозина. В различных воплощениях такая функционализация может быть достигнута при помощи коммерческого реагента, который уже функционализирован при синтезе олигомера.

Некоторые функциональные группы коммерчески доступны, например, гетеробифункциональные и гомобифункциональные связующие группы доступны от PierceCo. (Rockford, Ill.). Другие коммерчески доступные связующие группы представляют собой 5'-амино-модификатор C6 и 3'-амино-модификатор, оба доступные от Glen Research Corporation (Sterling, Va.). 5'-амино-модификатор C6 также доступен от ABI (Applied Biosystems Inc., Foster City, Calif.) в виде Aminolink-2, и 3'-амино-модификатор также доступен от Clontech Laboratories Inc. (Palo Alto, Calif.).

Полиолигомеры

Как указано выше, в некоторых воплощениях настоящего изобретения олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата может содержать или быть частью молекулы, которая имеет две нацеливающие последовательности. В некоторых случаях данные молекулы также называют полиолигомерами.

В некоторых воплощениях олигомерный конъюгат имеет или содержит структуру:

Компонент-носитель – L1 – первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок

где L1 представляет собой дополнительный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат имеет или содержит структуру:

первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок - L3 – компонент-носитель

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат имеет или содержит структуру:

компонент-носитель 1 – L1 – первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок - L3 – компонент-носитель 2

где L1 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1, L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными

где компонент-носитель 1 и компонент-носитель 2 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат имеет или содержит структуру:

первый олигомерный участок – L1 – компонент-носитель 1 – L2 – второй олигомерный участок

где L1 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат имеет или содержит структуру:

первый олигомерный участок – L1 – компонент-носитель 1 – L2 – второй олигомерный участок - L3 – компонент-носитель 2

где L1 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 могут быть одинаковыми или различными

где компонент-носитель 1 и компонент-носитель 2 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат имеет или содержит структуру:

компонент-носитель 1 – L1 – первый олигомерный участок – L2 – компонент-носитель 2 – L3 – второй олигомерный участок – L4 – компонент-носитель 3

где L1 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1, L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными

где компонент-носитель 1, компонент-носитель 2 и компонент-носитель 3 могут быть одинаковыми или различными.

В некоторых воплощениях предпочтителен олигомерный конъюгат для применения по настоящему изобретению, где упомянутый олигомерный конъюгат имеет или содержит структуру:

Компонент-носитель – L1 – первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок

где L1 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой дополнительный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 могут быть одинаковыми или различными.

В некоторых воплощениях присутствует линкер 1.

В некоторых воплощениях присутствует линкер 2.

В некоторых воплощениях присутствует линкер 3.

В некоторых воплощениях компонент-носитель связан, предпочтительно конъюгирован с упомянутым первым олигомерным участком.

В некоторых воплощениях компонент-носитель связан, предпочтительно конъюгирован с 5' концом упомянутого олигомера.

В некоторых воплощениях каждый и первый олигомерный участок и второй олигомерный участок связан, предпочтительно конъюгирован при помощи линкера или ветвящего участка.

В некоторых воплощениях каждый и первый олигомерный участок и второй олигомерный участок связан, предпочтительно конъюгирован при помощи физиологически лабильной линкерной группы или физиологически лабильного ветвящего участка.

В некоторых воплощениях изобретение предлагает полиолигомерное соединение, которое может содержать первый участок (участок PA), второй участок (участок PB) и третий участок (участок PC), где первый участок ковалентно связан с по меньшей мере одним последующим олигомерным соединением (участок PA'), где первый участок (участок PA) и участок PA' ковалентно связан через биорасщепляемый линкер (участок PB'), который может быть, например, вторым участком, как раскрыто в данном документе, например, участком по меньшей мере одной фосфодисложноэфирно связанной ДНК или РНК (такой как ДНК), например, два, три, четыре или пять фосфодисложноэфирно связанных нуклеозида ДНК или РНК (например, ДНК нуклеозиды). Участки PB и PB' могут, в некоторых воплощениях иметь одинаковую структуру, например, одинаковое число нуклеозидов ДНК/РНК и фосфодисложноэфирных связей и/или одинаковую нуклеиновую последовательность. В других воплощениях участки PB и PB' могут быть различными. Например, полиолигомерные соединения могут обладать структурой, такой как: (5' – 3' или 3' – 5') конъюгат/соединение носитель-PO-ON-PO'-ON', где конъюгат/соединение-носитель представляет собой участок PC, PO представляет собой участок PB, PO' представляет собой участок PB' и ON представляет собой участок PA, и ON' представляет собой участок PA'.

Следует понимать, что участок PA' может в некоторых воплощениях содержать множество дополнительных олигомерных соединений (например, дополнительных 2 или 3 олигомерных соединения), связанных последовательно (или в параллель) через биорасщепляемые линкеры, например: конъюгат/соединение-носитель-PO-ON-PO-ON'-PO''-ON'' или конъюгат/соединение-носитель-PO-ON-[PO-ON']_n, где n может, например, представлять собой 1, 2 или 3, и каждый ON' может быть одинаковым или различным и, если различным, то иметь одинаковую или различные мишени.

В аспекте, настоящее изобретение предлагает полиолигомерные соединения (также упоминаемые в данном документе как олигомерные соединения) для применения при модулировании, таком как ингибирование целевой нуклеиновой кислоты в клетке, например, HBx или HBsAg HBV. Олигомерное соединение содержит по меньшей мере два олигомерных участка, например, (PA и PA') и может содержать дополнительные олигомерные участки (например, PA''). По меньшей мере один олигомерный участок представляет собой олигомер, который способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV, например, олигомер, предложенный настоящим изобретением. В конкретных воплощениях каждый из PA, PA' (и PA'', если присутствует) может представлять собой олигомер,

который способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV, например, олигомер, предложенный настоящим изобретением. PA и PA' могут быть комплементарны различным позициям в последовательности-мишени.

В некоторых воплощениях, PA может представлять собой олигомер, способный модулировать последовательность-мишень в HBx и PA' (и/или PA'' если присутствует) могут представлять собой олигомеры, способные модулировать различную последовательность-мишень. В конкретных воплощениях PA' (и/или PA'', если присутствует) может быть способен модулировать последовательность-мишень в HBsAg HBV. Например, PA' (и/или PA'', если присутствует) может представлять собой олигомер, способный модулировать последовательность-мишень в HBsAg HBV, как описано в данном документе.

В некоторых воплощениях PA' может представлять собой олигомер, способный модулировать последовательность-мишень в HBx и PA (и/или PA'', если присутствует) может представлять собой олигомеры, способные модулировать различные последовательности-мишени HBV. В конкретных воплощениях PA (и/или PA'', если присутствует) может быть способен модулировать последовательность-мишень в HBsAg HBV. Например, PA (и/или PA'', если присутствует) может представлять собой олигомер, способный модулировать последовательность-мишень в HBsAg HBV, как описано в данном документе.

Каждый олигомерный участок может быть фланкирован биорасщепляемым участком (участок PB), который может, например, представлять собой дополнительный участок из 1 – 10 непрерывных нуклеотидов (участок PB), который содержит по меньшей мере одну фосфодисложноэфирную связь. могут быть применены другие физиологически лабильные нуклеозидные участки.

В некоторых воплощениях олигомерные соединения по изобретению ковалентно связаны с конъюгирующей группой, нацеленной группой, реактивной группой, активирующей группой или блокирующей группой, возможно, через короткий участок, содержащий (например, 1 – 10) фосфодисложноэфирно связанных нуклеозидов ДНК или РНК. Примеры таких групп представляют собой компоненты-носители и конъюгатные компоненты, упомянутые в данном документе.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению не содержит РНК (звеньев). В некоторых воплощениях соединение по изобретению формирует единственную непрерывную последовательность, возможно связанную с функциональной группой, такой как конъюгирующая группа, и представляет собой линейную молекулу или синтезируется в виде линейной молекулы. Олигомерное соединение может таким образом представлять собой одноцепочечную молекулу. В

некоторых воплощениях олигомер не содержит короткие участки, например, по меньшей мере 3, 4 или 5 непрерывных нуклеотидов, которые, комплементарны эквивалентным участкам внутри одного и того же олигомерного соединения (т.е. дуплеты). Олигомер в некоторых воплощениях может не быть (в сущности) двуцепочечным. В некоторых воплощениях олигомер по существу является не двуцепочечным, например, не является мРНК.

Олигомерные участки PA, PA' и, если присутствует PA'', являются фосфоротиоатными олигомерами, т.е. по меньшей мере 70% межнуклеозидных связей внутри каждого олигомерного участка PA, PA' и если присутствует PA'', являются фосфоротиоатными связями, например, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% или все межнуклеозидные связи, если присутствуют олигомерные участки PA, PA' и PA'' (если присутствует), являются фосфоротиоатными.

В некоторых воплощениях олигомерные участки PA, PA' и если присутствует PA'', могут формировать единственную непрерывную олигонуклеотидную последовательность. Участки PA, PA' и PA'' разрежены участками PB, например, из 1, 2, 3, 4 или 5 фосфодисложноэфирно связанных нуклеозида ДНК.

В случае, когда участок PB содержит только 1 нуклеозид, по меньшей мере одна или обе межнуклеозидные связи между нуклеозидами участка PB (например, нуклеозид ДНК) могут представлять собой фосфодисложноэфирные связи. В случае, когда участок PB содержит только 2 или более нуклеозида, межнуклеозидные связи между нуклеозидами участка PB (например, нуклеозидами ДНК) могут представлять собой фосфодисложноэфирные связи и/или могут представлять собой другие межнуклеозидные связи, такие как фосфоротиоатные связи.

Олигомеры по изобретению, такие как PA, PA' и, если присутствует PA'', не формируют часть комплекса мРНК. Олигомеры по изобретению, такие как PA, PA' и если присутствует PA'', являются не комплементарными, например, они не гибридизуются друг с другом с образованием участка из более чем 8 или в некоторых воплощениях более чем 6 непрерывных пар оснований. В некоторых воплощениях участки PA и PA'' не гибридизуются друг с другом с образованием более чем 4 непрерывных пар оснований. Примеры пар оснований могут представлять собой A-T, G-C или A-U. В случае, когда присутствуют три олигомерных участка, PA, PA' и PA'', существует некомплементарность между PA и PA', и PA' и PA'', а также PA и PA''.

Олигомерные участки PA, PA' и, если присутствует PA'', существуют не в виде дуплета с (по существу) комплементарным олигонуклеотидом – например, не в виде мРНК.

В некоторых воплощениях олигомерные участки PA, PA' и PA'' имеют одинаковую непрерывную последовательность. В некоторых воплощениях, олигомерные участки PA и PA' имеют одинаковую непрерывную нуклеотидную последовательность. В данном отношении изобретение предлагает одно соединение, которое может быть применено для доставки множества копий олигомера (т.е. с одинаковой непрерывной нуклеиновой последовательностью и возможно одинаковыми химическими модификациями) в целевую ткань.

Олигомерные участки (PA, PA' и, если присутствует PA'') связаны через по меньшей мере один биорасщепляемый участок, упомянутый в данном документе как участок PB (и где существует более чем один участок PB, участок PB' и участок PB''). В некоторых воплощениях участок PB содержит 1 – 10 нуклеозидов, которые формируют физиологически лабильный участок между олигомерными участками, или между (или каждым) олигомерным участком и связующей группой. Могут быть применены участки из фосфодисложноэфирных нуклеозидов ДНК, но другие нуклеотидные участки могут быть применены если они приемлемо физиологически лабильны.

В некоторых воплощениях, межнуклеозидная связь между олигомерным участком (PA, PA' или если присутствует PA'') и (каждым) вторым участком PB, связанным фосфодисложноэфирной связью с первым (или только) нуклеозидом ДНК или РНК участка PB содержит по меньшей мере один фосфодисложноэфирно связанный нуклеозид ДНК или РНК.

Участок PB может в некоторых воплощениях содержать дополнительные нуклеозиды ДНК и РНК, которые могут быть фосфодисложноэфирно связаны.

Как пояснено в данном документе, участок PB может также быть применен для связи функциональной группы с олигомерным участком(ми), возможно через дополнительную связующую группу (PY). Применение участка PB в качестве расщепляемого линкера для соединения функциональных групп с олигомером описано подробно в PCT/EP2013/073858, который включен в данный документ посредством ссылки.

В некоторых воплощениях участок PB является дополнительно ковалентно связанным с третьим участком, который может, например, представлять собой конъюгирующую, нацеливающую группу, реактивную группу и/или блокирующую

группу (PC). Группа (PC) может представлять собой компонент-носитель, как описано в данном документе.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение основано на обеспечении физиологически лабильного участка, второго участка, связывающего первый участок, например, антисмысловой олигонуклеотид, и конъюгирующую или функциональную группу, например, компонент-носитель. Физиологически лабильный участок может содержать по меньшей мере один фосфодисложноэфирно связанный нуклеозид, такой как нуклеозид ДНК или РНК, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,9 или 10 фосфодисложноэфирно связанных нуклеозидов, таких как ДНК или РНК. В некоторых воплощениях олигомерное соединение содержит расщепляемый (физиологически лабильный) линкер. В данном отношении расщепляемый линкер предпочтительно присутствует в участке РВ (или в некоторых воплощениях между участком РА и РВ).

В некоторых воплощениях один (или более или все) участок РВ может содержать или состоять из по меньшей мере одного нуклеозида ДНК или РНК, связанного с первым участком через фосфодисложноэфирную связь. В некоторых аспектах межнуклеозидную связь между олигомерным участком и вторым участком рассматривают как часть участка РВ.

В некоторых воплощениях (или более или каждый) участок РВ содержит или состоит из по меньшей мере 1-10 связанных нуклеозидов, таких как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 связанных нуклеотидов ДНК или РНК. В тоже время участок фосфодисложного эфира ДНК/РНК является важным в обеспечении расщепляемого линкера, возможно, что участок РВ также содержит нуклеозидные аналоги с модифицированным сахаром, такие как таковые рассматриваемые для первого участка, упомянутого выше. Однако в некоторых воплощениях нуклеозиды участка РВ (возможно независимо) выбраны из группы, состоящей из ДНК или РНК. В некоторых воплощениях нуклеозиды участка РВ (возможно независимо) представляют собой ДНК. Следует учитывать, что нуклеозиды участка РВ могут содержать нуклеотидные основания естественного или неестественного происхождения. Обычно участок РВ содержит по меньшей мере один сложноэфирносвязанный нуклеозид ДНК или РНК (который может в некоторых воплощениях быть первым нуклеозидом, прилегающим к олигомеру). В случае, когда участок РВ содержит другие нуклеозиды, участок РВ также может содержать нуклеозидные связи, отличные от фосфодисложноэфирных, такие как (возможно независимо) фосфоротиоатную, фосфодитиоатную, боранофосфатную или метилфосфатную. Однако в других воплощениях, приведенных для примера, все

межнуклеозидные связи участка РВ представляют собой фосфоротиоат. В некоторых воплощениях все нуклеозидные связи участка РВ содержат (возможно независимо) или 2'-ОНрибозу (РНК) или 2'-Нсахар – т.е. РНК или ДНК. 1 – 5 или 1 -4, например, 2, 3, 4 фосфат (фосфатдисложный эфир) связанных нуклеозида ДНК особо полезны в соединениях по изобретению.

В некоторых воплощениях второй участок содержит или состоит из по меньшей мере 1-10 (например, фосфодисложноэфирно) связанных нуклеозидов ДНК или РНК, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (например, фосфодисложноэфирно) связанных нуклеотидов ДНК или РНК.

В некоторых воплощениях участок РВ содержит не более чем 3 или не более чем 4 последовательных нуклеозида ДНК или РНК (таких как нуклеозиды ДНК). Так, участок РВ может быть таким коротким, что не будет рекрутировать РНКазу Н, аспект, который может быть важным в воплощениях, когда участок РВ не формирует часть единой непрерывной нуклеиновой последовательности, которая комплементарна мишени. Более короткий участок РВ, например, из 1 – 4 нуклеотидов в длину также может быть предпочтителен в некоторых воплощениях, поскольку они маловероятно будут последовательностью-мишенью специфических рестрицирующих ферментов. Например, возможно варьировать чувствительность участка РВ к расщеплению эндонуклеазами и таким образом улучшить скорость активации активного олигомера *in vivo* или даже внутриклеточно. Соответственно, при необходимости очень быстрой активации, более длинные участки РВ могут быть применены и/или участки В, которые содержат сайты распознавания (например, клеточно- или тканеспецифично или различно экспрессируемые) рестрикторные ферменты.

В некоторых воплощениях участок РВ может быть конъюгирован с функциональной группой (РС), такой как конъюгирующая, нацеливающая реактивная группа, активирующая группа или блокирующая группа, возможно через линкерную группу (РУ как таковые предложенные в данном документе).

Функциональные группы также могут быть присоединены к олигомерному участку или соединению по изобретению другими способами, например, через фосфат нуклеозидную связь (например, фосфодисложноэфирную, фосфоротиоатную, фосфодитиоатную, боранофосфатную или метилфосфонатную) или тиазольную группу. В некоторых аспектах связующая группа является такой же как участок РВ между по меньшей мере двумя олигомерными участками, и например, может представлять собой фосфодисложноэфирную связь.

В некоторых воплощениях нуклеотиды ДНК или РНК (или более или каждый) участка РВ независимо выбраны из нуклеотидов ДНК или РНК. В некоторых воплощениях нуклеотиды ДНК или РНК (или более или каждый) участка РВ представляют собой нуклеотиды ДНК. В некоторых воплощениях нуклеотиды ДНК или РНК (или более или каждый) участка РВ представляют собой нуклеотиды РНК.

В контексте второго участка термин нуклеозид ДНК или РНК может содержать основание естественного или неестественного происхождения (также рассматриваемое как аналог основания или модифицированное основание).

Следует понимать, что в некоторых воплощениях (или более или каждый) участок РВ может дополнительно содержать другие нуклеотиды или нуклеотидные аналоги. В некоторых воплощениях (или более или каждый) участок РВ содержит нуклеозиды только ДНК или РНК. В некоторых воплощениях (или более или каждый) участок РВ содержит более чем один нуклеозид, межнуклеозидные связи в или каждом участке РВ содержат фосфодисложноэфирные связи. В некоторых воплощениях, в случае когда (или более или каждый) участок РВ содержат более чем один нуклеозид, все межнуклеозидные связи во втором участке содержат фосфодисложноэфирные связи.

В некоторых воплощениях по меньшей мере два последовательных нуклеозида (или более или каждый) участка РВ представляют собой нуклеозиды ДНК (например, по меньшей мере 3 или 4 или 5 последовательных нуклеотидов ДНК). В некоторых воплощениях по меньшей мере два последовательных нуклеозида (или более или каждый) участка РВ представляют собой нуклеозиды РНК (например, по меньшей мере 3 или 4 или 5 последовательных нуклеотидов РНК). В некоторых воплощениях по меньшей мере два последовательных нуклеозида (или более или каждый) участка РВ представляют собой по меньшей мере один нуклеозид ДНК и по меньшей мере один нуклеозид РНК. Межнуклеозидная связь между участком РА и участком РВ может представлять собой фосфодисложноэфирную связь. В некоторых воплощениях в случае, когда участок РВ содержит более чем один нуклеозид, по меньшей мере одна дополнительная межнуклеозидная связь является фосфодисложноэфирной – например, связующая группа(ы) между 2 (или 3 или 4 или 5) нуклеозидами, прилегающими к участку РА.

Участок РВ может быть фланкирован по меньшей мере с одной стороны (или 5' или 3') первым участком, например, антисмысловым олигонуклеотидом, и с другой стороны (или 3' или 5' соответственно, через дополнительный олигомерный участок (РА'), или конъюгирующую группу или аналогичную группу (например, блокирующую

группу, нацеливающую группу или группу небольшой терапевтической молекулы), возможно через линкерную группу (т.е. между вторым участком и конъюгирующей/блокирующей группой и т.д.).

В некоторых воплощениях, участок РВ не формирует комплементарной последовательности в случае, когда олигомерный участок (например, РА, РА' и/или РА'') и РВ выравнены с комплементарной последовательностью-мишенью.

В некоторых воплощениях участок РВ не формирует комплементарной последовательности в случае, когда олигомерный участок (например, РА, РА' и/или РА'') и РВ выравнен с комплементарной последовательностью-мишенью. В этом отношении участок РА и РВ вместе могут формировать единую непрерывную последовательность, которая комплементарна последовательности-мишени.

В некоторых воплощениях последовательность оснований в участке РВ выбрана для обеспечения оптимального сайта расщепления эндонуклеазой, на основании преобладающих эндонуклеаз, присутствующих в целевой ткани или клетке или субклеточном компартменте. В данном отношении посредством выделения клеточных экстрактов из целевых тканей и не целевых тканей, последовательности, расщепляемые эндонуклеазами для применения в участке РВ, могут быть выбраны на основании предпочтительной расщепляющей активности в желаемой целевой клетке (например, печень/гепатоциты) по сравнению с нецелевой клеткой (например, почка). В данном отношении эффективность соединения для нацеленного снижения экспрессии может быть оптимизирована для желаемой ткани/клетки.

В некоторых воплощениях участок РВ содержит динуклеотид последовательности AA, AT, AC, AG, TA, TT, TC, TG, CA, CT, CC, CG, GA, GT, GC, или GG, где С может представлять собой 5-метилцитозин и/или Т может быть замещен U.

В некоторых воплощениях участок РВ содержит тринуклеотид последовательности AAA, AAT, AAC, AAG, ATA, ATT, ATC, ATG, ACA, ACT, ACC, ACG, AGA, AGT, AGC, AGG, TAA, TAT, TAC, TAG, TTA, TTT, TTC, TAG, TCA, TCT, TCC, TCG, TGA, TGT, TGC, TGG, CAA, CAT, CAC, CAG, CTA, CTG, CTC, CTT, CCA, CCT, CCC, CCG, CGA, CGT, CGC, CGG, GAA, GAT, GAC, CAG, GTA, GTT, GTC, GTG, GCA, GCT, GCC, GCG, GGA, GGT, GGC и GGG, где С может представлять собой 5-метилцитозин и/или Т может быть замещен U.

В некоторых воплощениях участок РВ содержит тетрануклеотид последовательности AAAX, AATX, AACX, AAGX, ATAX, ATTX, ATCX, ATGX, ACAX, ACTX, ACCX, ACGX, AGAX, AGTX, AGCX, AGGX, TAAX, TATX, TACX, TAGX, TTAH,

TTTX, TTCX, TAGX, TCAX, TCTX, TCCX, TCGX, TGAX, TGTX, TGCX, TGGX, CAAX, CATX, CACX, CAGX, CTAX, CTGX, CTCX, CTTX, CCAX, CCTX, CCCX, CCGX, CGAX, CGTX, CGCX, CGGX, GAAX, GATX, GACX, CAGX, GTAX, GTTX, GTCX, GTGX, GCAH, GCTX, GCCX, GCGX, GGAX, GGTX, GGCX и GGGX, где X может быть выбран из группы, состоящей из A, T, U, G, C и их аналогов, где C может представлять собой 5-метилцитозин и/или T может быть замещен U. Следует понимать, что ссылки на (естественного происхождения) нуклеотидные основания A, T, U, G, C, они могут быть замещены нуклеотидными аналогами, которые функционируют эквивалентно нуклеотидам естественного происхождения (например, пара оснований с комплементарным нуклеозидом).

В некоторых воплощениях соединение по изобретению может содержать более чем одну конъюгирующую группу (или более чем одну функциональную группу PX – такую как конъюгирующая, нацеливающая, блокирующая или активирующая группа), например, 2 или 3 таких группы. В некоторых воплощениях участок PB ковалентно связан, возможно через [например, не нуклеотидную] линкерную группу), с по меньшей мере одной функциональной группой, например, двумя или тремя функциональными группами. В некоторых воплощениях первый участок (PA) может быть ковалентно связан (например, через межнуклеозидные связи, такие как фосфодисложноэфирные связи), с двумя участками PB, например, один 5' и один 3' с первым участком PA, где каждый участок PB может быть (возможно независимо) выбран из участка PB, описанного в данном документе.

Композиция

Олигомеры по изобретению и олигомерные конъюгаты по изобретению могут быть применены в фармацевтических препаратах и композициях. Соответственно такие композиции содержат фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант. WO 2007/03109 предлагает приемлемый и предпочтительный фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель и адъювант – который включен в данный документ посредством ссылки. Приемлемые дозы, препараты, пути введения, композиции, дозированные формы, комбинации с другими терапевтическими агентами, пролекарственные препараты также предложены в WO 2007/03109 – который также включен в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции по изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель, который может содержать различные компоненты, которые обеспечивают различные функции, включая регуляцию концентрации лекарственного средства, регуляцию растворимости, химическую стабилизацию, регуляцию вязкости, повышение абсорбции, регуляцию pH и т.п.

Фармацевтический носитель может содержать приемлемый жидкий носитель или эксципиент и возможную вспомогательную добавку или добавки. Жидкие носители и эксципиенты являются обычными и коммерчески доступными. Примерами таковых являются дистиллированная вода, физиологический раствор, водные растворы декстрозы и т.п. Для водорастворимых препаратов, фармацевтическая композиция предпочтительно включает буфер, такой как фосфатный буфер, или другие соли органических кислот, предпочтительно при pH в диапазоне 6,5 - 8. Для препаратов, содержащих слаборастворимые антисмысловые соединения, могут быть применены микроэмульсии, например, при помощи неионного поверхностноактивного вещества, такого как полисорбат 80 в количестве 0,04-0,05% (м/о), для повышения растворимости. Другие компоненты могут включать антиокислители, такие как аскорбиновая кислота, гидрофильные полимеры, такие как моносахара, дисахара, и другие углеводороды, включая целлюлозу и ее производные, декстрины, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА и подобные компоненты, хорошо известные в фармацевтической области, например в *Remington's Pharmaceutical Science*, latest edition (Mack Publishing Company, Easton, Pa.).

Олигонуклеотиды по изобретению включают их фармацевтически приемлемые соли, включая соли щелочноземельных металлов, например, натрия или магния, аммония или NX_4^+ , где X представляет собой C_1 - C_4 -алкил. Другие фармацевтически приемлемые соли включают органические карбоновые кислоты, такие как муравьиная, уксусная, молочная, винная, яблочная, изэтиновая, лактобионовая и янтарная кислоты; органические сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая, этансульфоновая, толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая; и неорганические кислоты, такие как соляная, серная, ортофосфорная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединения, имеющие гидроксильную группу, включают анион такого соединения с приемлемым катионом таким как Na^+ , NH_4^+ или т.п.

Пациент должен получать достаточную ежедневную дозу олигонуклеотида для достижения эффективной безопасной внутриклеточной концентрации комбинированных олигонуклеотидов. Специалисты в области техники должны быть способны быстро определять соответствующие дозы и схемы введения для того, чтобы удовлетворить специфические условия и потребности пациента.

Эффективность лечения может быть оценена при помощи обычных способов, которые применяют для определения будет или нет возникать ремиссия. Такие способы обычно основаны на морфологических, цитохимических,

цитогенетических и молекулярных анализах. Кроме того, ремиссия может быть оценена генетически посредством анализа уровня экспрессии одного или более соответствующих генов. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) может быть применена для определения даже очень небольших количеств транскрипта мРНК.

Способы доставки олигонуклеотида

Олигонуклеотиды и конъюгаты по изобретению предпочтительно могут быть введены субъекту орально или местно, но также могут быть введены внутривенно посредством инъекции. Дизайн носителя разрабатывается соответственно. Альтернативно, олигонуклеотид может быть введен подкожно через дозированные формы с контролируемым высвобождением или обычные препараты для внутривенной инъекции. Предпочтительный способ введения олигонуклеотидов содержит или местную, системную или регионарную перфузию, как соответствует. Согласно способу регионарной перфузии, приносящие и выносящие сосуды, снабжающие конечность, имеющую повреждение, изолируют и соединяют с низкопоточным перфузионным насосом совместно с оксигенатором и теплообменником. Подвздошные сосуды могут быть применены для перфузии нижней конечности. Подмышечные сосуды высоко канюлируют в подмышечной области для повреждений верхней конечности. Олигонуклеотиды добавляют в перфузионный ток, и перфузию продолжают в течение соответствующего периода времени, например, одного часа. Могут быть применены скорости перфузии от приблизительно 100 до приблизительно 150 мл/минуту для повреждений нижней конечности, в то же время половина данной скорости должна быть применена для повреждений верхней конечности. Системная гепаринизация может быть применена во время перфузии и завершена после прекращения перфузии. Данная перфузионная техника выделения делает возможным введение более высоких доз химиотерапевтического агента, чем те, которые будут толерантными, при артериальной или системной венозной циркуляции.

В конкретном воплощении олигомеры и конъюгаты по изобретению вводят системно или получают для системного введения.

Для системной инфузии олигонуклеотиды предпочтительно доставляют через центральный венозный катетер, соединенный с соответствующим устройством для непрерывной инфузии. Полостные катетеры обеспечивают долгосрочный доступ к внутривенной циркуляции для частого введения лекарственного средства в течение длительного периода времени. Их обычно хирургически вводят в поверхностную мозговую или внутреннюю яремную вену при общей или местной анестезии.

Подключичная вена является другим распространенным участком катетеризации. Инфузионная помпа может быть внешней или может формировать часть полностью имплантируемой в центральную вену системы, такой как система INFUSAPORT доступная от Infusaid Corp., Norwood, Mass. и система PORT-A-CATH, доступная от Pharmacia Laboratories, Piscataway, N.J. Данные устройства имплантируют в подкожный мешок при местной анестезии. Катетер, соединенный с впускным отверстием помпы, продевают через подключичную вену к верхней поллой вене. Имплант содержит источник олигонуклеотидов в резервуаре, который может быть снова пополнен при необходимости при помощи инъекции дополнительного лекарственного средства из гиподермальной иглы через самовосстанавливающуюся перегородку в резервуаре. Предпочтительны полностью имплантируемые инфузоры, поскольку они обычно хорошо переносятся пациентом, в виду удобства, легкости поддержания и косметических преимуществ таких устройств.

Олигонуклеотиды и конъюгаты по изобретению могут быть введены посредством любого способа, описанного в патенте США 4,740,463, включенном в данный документ посредством ссылки. Одна из техник представляет собой трансфекцию *in vitro*, которая может быть выполнена посредством различных способов. Один из способов трансфекции включает добавление DEAE-декстрана для усиления захвата депротеинизированных молекул ДНК клетками-реципиентами. См. Mc Cutchin, J. H. and Pagano, J. S., *J. Natl. CancerInst.* 41, 351-7 (1968). Другой способ трансфекции представляет собой способ кальций-фосфатной преципитации, который зависит от добавления Ca^{2+} к фосфат-содержащему раствору ДНК. Получаемый осадок должен включать ДНК в ассоциации с кальций-фосфатными кристаллами. Данные кристаллы располагаются на клеточном монослое; полученное соприкосновение кристаллов и клеточной поверхности приводит к захвату ДНК. Небольшая часть захваченной ДНК экспрессируется в трансфектанте, а также в его клонах. См. Graham, F. L. and van der Eb, A. J., *Virology* 52, 456-467 (1973) and *Virology* 54, 536-539 (1973).

Трансфекция также может быть выполнена посредством доставки, опосредованной катионными фосфолипидами. В частности, могут быть сформированы поликатионные липосомы из N-[1-(2,3-ди-олеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмоний хлорид (DOT-MA). См. Felgner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84, 7413-7417 (1987) (ДНК-трансфекция); Malone et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 86, 6077-6081 (1989) (РНК-трансфекция).

Для системного или регионарного *in vivo* введения, количества олигонуклеотидов могут варьировать в зависимости от природы и степени

заболевания, конкретных используемых олигонуклеотидов и других факторов. Действительные применяемые дозы могут учитывать размер и массу пациента, или того является лечение профилактическим или терапевтическим, возраст, здоровье и полпациента, путь введения, или того является ли лечение системным или регионарным и другие факторы.

Кроме того введение при помощи обычных фармацевтических носителей, антисмысловых олигонуклеотидов может быть выполнено при помощи различных специализированных способов доставки олигонуклеотидов. Системы замедленного высвобождения, приемлемые для применения с фармацевтическими композициями по изобретению, включают полупроницаемые полимерные матрицы в виде пленок, микрокапсул или т.п., которые могут содержать полилактид; сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, поли(2-гидроксиэтилметакрилата), и подобные материалы, например, Rosenberg et al., International application PCT/US92/05305.

Олигонуклеотиды и конъюгаты могут быть инкапсулированы в липосомы для терапевтической доставки, как описано, например, в Liposome Technology, Vol. II, Incorporation of Drugs, Proteins, and Genetic Material, CRC Press. Олигонуклеотиды в зависимости от их растворимости могут присутствовать как в водном слое, так и в липидном слое, или в том, что обычно называют липосомной суспензией. Гидрофобный слой, обычно, но не исключительно, содержит фосфолипиды, такие как лецитин и сфингомиелин, стероиды, такие как холестерол, ионные поверхностно-активные вещества, такие как диацетилфосфат, стеариламин или фосфатидная кислота, и/или другие материалы гидрофобной природы. Также содержащее представляет собой новые катионные амфифилы, называемые «молекулярными зонтиками», которые описаны в (DeLongetal, *Nucl. Acid. Res.*, 1999, 27(16), 3334-3341).

Воплощения настоящего изобретения могут быть доставлены при помощи способов дисперсных систем и/или полимеров. Дисперсные системы и полимеры для *in vitro* и *in vivo* доставки полинуклеотидов подробно рассмотрены Felgner в *Advanced Drug Delivery Reviews* 5, 163-187 (1990). Способы прямой доставки также описаны в Cook S.T. *Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications*, Marcel Dekker, Inc, 2001.

Пролекарственные средства

Олигонуклеотиды могут быть синтезированы в качестве пролекарственных средств, несущих липофильные группы, такие как например, метил-SATE (S-ацетилтиозил) или трет-Bu-SATE (S-пивалоилтиозил) защитные группы, которые

придают олигонуклеотиду устойчивость к нуклеазам, улучшают клеточный захват и селективно снимают защиту после введения в клетку, как описано в Vives et. al. *Nucl. Acids Res.* 1999, Vol. 27, 4071-4076.

Кольцевые молекулы

Олигонуклеотиды могут быть синтезированы в виде кольцевых молекул, в которых 5' и 3' концы олигонуклеотидов ковалентно связаны или удерживаются вместе за счет аффинности пары, один из членов которой прикреплен ковалентно к 5' концу, а другой прикреплен ковалентно к 3' концу. Такая циркуляризация защищает олигонуклеотид от разрушения экзонуклеазами и может улучшать клеточный захват и распределение. В одном аспекте изобретения группа, связывающая 5' и 3' конец кольцевого олигонуклеотида расщепляется автоматически после попадания в любой тип клетки человека или позвоночного, таким образом, линеализуя олигонуклеотид и делая его способным к гибридизации с последовательностью-мишенью. В другом аспекте группа, связывающая 5' и 3' концы олигонуклеотида конструируется так, что расщепление предпочтительно происходит только в определенном типе клеток, которые экспрессируют мРНК, являющуюся мишенью для антисмыслового олигонуклеотида. Например, кольцевой антисмысловый олигонуклеотид, направленный против гена, вовлеченного в вирусное заболевание, может быть приведен в действие только за счет линеаризации только в субпопуляции клеток, экспрессирующих интересующий ген, например, HBx или HBsAg HBV.

Дополнительное фармацевтическое вещество

Олигомеры и олигомерные конъюгаты по изобретению могут быть применены в качестве в первую очередь терапевтических средств для лечения заболевания или могут быть применены в комбинации с не олигонуклеотидными лекарственными средствами.

Соответственно, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую систему, содержащую фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, и дополнительное фармацевтическое вещество. Дополнительное фармацевтическое вещество может представлять собой любой терапевтический агент, известный в области техники. Например, дополнительное фармацевтическое вещество может представлять собой антитело, небольшую терапевтическую молекулу, полинуклеотид или вектор для генной терапии (например, вектор, способный экспрессировать терапевтические полипептиды или агенты РНК-интерференции).

Таким образом, олигомер или олигомерный конъюгат по настоящему изобретению может быть применен в комбинации с другими активными веществами, например, другими противовирусными веществами.

Например, олигомер или олигомерный конъюгат по настоящему изобретению могут быть применены в комбинации с другими активными веществами, такими как противовирусные вещества на основе олигонуклеотидов, например, противовирусные активные вещества со специфичной олигонуклеотидной последовательностью, действуя или через антисмысловые (включая другие олигомеры LNA), миРНК (такие как ARC520), аптамеры, морфолиновые олигомеры или любые другие противовирусные, основанные на нуклеотидной последовательности способы действия.

Например, олигомер или олигомерный конъюгат по настоящему изобретению может быть применен в комбинации с другими активными веществами, такими как противовирусные соединения, стимулирующие иммунитет, такие как интерферон (например, пегилированный интерферон альфа), TLR7 агонисты (например, GS-9620) или терапевтические вакцины.

Например, олигомер или олигомерный конъюгат по настоящему изобретению может быть применен в сочетании с другими активными веществами, такими как небольшие молекулы, с противовирусной активностью. Такие другие активные вещества могут представлять собой, например, нуклеозид/нуклеотидные ингибиторы (например, энтекавир или тенофовир дизопророксил фумарат), ингибиторов инкапсуляции, ингибиторов входа (например, Myrcludex B).

В конкретных воплощениях дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент HBV, агент вирус гепатита С (HCV), химиотерапевтический агент, антибиотик, анальгетик, нестероидный противовоспалительный (NSAID) агент, фунгальный агент, антипаразитарный агент, агент против тошноты, противодиарейный агент или иммуносупрессирующий агент.

В конкретных близких воплощениях дополнительный агент HBV может представлять собой интерферон-альфа-2b, интерферон-альфа-2a и интерферон-альфакон-1 (пегилированный и непегилированный), рибавирин; ингибитор репликации РНК HBV; второй антисмысловой олигомер; терапевтическую вакцину против HBV; профилактическую вакцину против HBV; ламивудин (3TC); энтекавир (ETV); тенофовирдизопророксилфумарат (TDF); телбивудин (LdT); адефовир или терапевтическое антитело к HBV (моноклональное или поликлональное).

В других конкретных близких воплощениях дополнительный агент HCV может представлять собой интерферон-альфа-2b, интерферон-альфа-2a и интерферон-

альфакон-1 (пегилированный и непегилированный); рибаверин; ингибитор репликации РНК HCV (например, ViroPharma's серии VP50406); антисмысловой агент HCV; терапевтическую вакцину против HCV; ингибитор протеазы HCV; ингибитор геликазы HCV; или моноклональное или поликлональное терапевтическое антитело к HCV.

Дополнительное фармацевтическое вещество может представлять собой олигомер или олигомерный конъюгат, как определено в данном документе.

В конкретных воплощениях фармацевтическая система может содержать по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, до множества олигомеров или олигомерных конъюгатов, предложенных настоящим изобретением.

В конкретных воплощениях дополнительное фармацевтическое вещество может представлять собой олигомер или олигомерный конъюгат способный модулировать последовательность-мишень в HBV. Олигомеры или конъюгаты могут каждый быть способны модулировать последовательность-мишень в HBV HBx или HBsAg. Олигомеры или конъюгаты могут быть способны модулировать последовательность-мишень в HBV, которая не находится внутри HBx или HBsAg. Например, по меньшей мере один олигомер или конъюгат может быть способен модулировать последовательность-мишень внутри гена HBV или мРНК HBsAg, HBeAg, или ДНК полимеразы.

В конкретных воплощениях олигомер или дополнительный олигомер или конъюгат или дополнительный конъюгат могут быть способны модулировать последовательность-мишень в гене HBV или мРНК HBsAg.

В случае применения комбинации олигонуклеотидов, нацеленных на различные последовательности-мишени, соотношение количеств различных типов олигонуклеотида может варьировать в очень широком диапазоне. Согласно одному предпочтительному воплощению изобретения олигонуклеотиды всех типов присутствуют в приблизительно эквивалентных молярных количествах.

Введение и дозировка

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество конъюгата по изобретению. Композиция может быть получена для применения в различных системах доставки лекарственного средства. Один или более фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители также могут быть включены в композицию для надлежащего препарата. Приемлемые препараты для применения по настоящему изобретению найдены в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985.

Для краткого обзора способов доставки лекарственного средства см., например, Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предназначены для парентерального, интраназального, местного, орального или локального введения, такого как трансдермальное, для профилактического и/или терапевтического лечения. Фармацевтические композиции могут быть введены парентерально (например, внутривенная, внутримышечная или подкожная инъекция) или посредством перорального приема внутрь, или посредством местного применения или внутрисуставной инъекции. Дополнительные пути введения включают внутрисосудистое, внутриартериальное, внутриопухолевое, интраперитонеальное, интравентрикулярное, интразпидуральное, а также назальное, офтальмическое, интрасклеральное, интраорбитальное, ректальное местное или аэрозольно-ингаляционное введение. Введение с замедленным высвобождением также отдельно включено в изобретение, посредством инъекции вещества замедленного всасывания или эродлируемые импланты или компоненты. Таким образом, изобретение предлагает композиции для парентерального введения, которые содержат вышеупомянутые агенты, растворенные или суспендированные в приемлемом носителе, предпочтительно водном носителе, например, воде, забуференной воде, солевом растворе, PBS и т.п. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, требуемые для аппроксимации физиологических условий, такие как агенты регуляции pH и забуферивающие агенты, агенты, регулирующие тоничность, увлажняющие агенты, детергенты и т.п. Изобретение также предлагает композиции для оральной доставки, которые могут содержать инертные ингредиенты, такие как связующие вещества или наполнители для получения таблетки, капсулы и т.п. Более того, данное изобретение предлагает композиции для локального введения, которые могут содержать инертные ингредиенты, такие как растворители или эмульгаторы для получения крема, мази и т.п.

В конкретном воплощении олигомеры и конъюгаты по изобретению вводят подкожно или получают для подкожного введения.

Данные композиции могут быть стерилизованы обычными способами стерилизации. Например, стерильным фильтрованием. Полученные водные растворы могут быть упакованы как есть или лиофилизированы, лиофилизированный препарат комбинируют со стерильным водным носителем перед введением. pH препаратов будет составлять от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 или от 6 до 8 и наиболее предпочтительно от 7 до 8,

например от 7 до 7,5. Полученные композиции в твердой форме могут быть упакованы в виде множественных дозированных форм, каждая, содержащая фиксированное количество вышеупомянутого агента или агентов, такие как запаянная упаковка таблеток или капсул. Композиция в твердой форме может также быть упакована в гибкий контейнер, такой как сжимаемая туба, разработанная для местно применяемого крема или мази.

Композиции, содержащие эффективное количество могут быть введены для профилактического или терапевтического лечения. В профилактических применениях композиции могут быть введены субъекту с клинически определенной предрасположенностью или повышенной чувствительностью к развитию опухоли или рака, нейродегенеративного заболевания или лизосомального расстройства. Композиции по изобретению могут быть введены пациенту (например, человеку) в количестве, достаточном для задержки, уменьшения или предпочтительно предупреждения возникновения клинического заболевания или опухолеобразования. В терапевтических применениях, композиции вводят субъекту (например, человеку), уже страдающему заболеванием (например, рак, нейродегенеративное расстройство или лизосомальная болезнь накопления) в количестве достаточном для лечения или по меньшей мере частичного прекращения симптомов состояния и его осложнений. Количество, подходящее для удовлетворения данной цели, определено в виде «терапевтически эффективной дозы» количества соединения, достаточного для существенного улучшения некоего симптома, ассоциированного с заболеванием или медицинским состоянием. Например, при лечении рака, нейродегенеративного заболевания или лизосомальной болезни накопления, агент или соединение, которое снижает, предотвращает, задерживает, подавляет или останавливает любой симптом заболевания или состояния будет терапевтически эффективным. Терапевтически эффективное количество агента или соединения не требуется для лечения заболевания или состояния, но будет обеспечивать лечение заболевания или состояния, так что возникновение заболевания или состояния задерживается, блокируется или предотвращается или заболевание или симптомы состояния улучшаются, или термин заболевание или состояние изменен или, например, является менее серьезным, или восстановление усилено у индивидуума. Количества эффективные для данного применения могут зависеть от серьезности заболевания или состояния и массы и общего состояния пациента, но обычно варьируют от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 3000 мг агента или агентов на дозу на пациента. Приемлемые режимы для начального введения и бустерные

введения типизированы посредством начального введения с последующими повторными дозами в интервал один или более час, день, неделя или месяц при помощи последующего введения. Общее эффективное количество агента, присутствующего в композициях по изобретению может быть введено млекопитающему в виде единичной дозы, или в виде болюса или посредством инфузии через относительно короткие периоды времени или может быть введено при помощи фракционированного протокола лечения, в котором множественные дозы вводят в течение более длительного периода времени (например, доза каждые 4-6, 8-12, 14-16 или 18-24 часов или каждые 2-4 дня, 1-2 недели, раз в месяц). Альтернативно предполагают непрерывную внутривенную инфузию, достаточную для поддержания терапевтически эффективных концентраций в крови.

Терапевтически эффективное количество одного или более агентов, присутствующее внутри композиций по изобретению и применяемое в способах применения данного изобретения у млекопитающих (например, людей), может быть определено специалистами в области техники при рассмотрении индивидуальных различий в возрасте, массе и состоянии млекопитающего. Агенты по изобретению вводят субъекту (например, млекопитающему, такому как человек) в эффективном количестве, которое дает желаемый результат у субъекта, получающего лечение (например, замедление или ремиссию рака или нейродегенеративного расстройства). Терапевтически эффективные количества могут быть определены эмпирически специалистами в области техники.

Пациент также может получать агент в диапазоне от приблизительно 0,1 до 3000 мг на дозу один или более раз в неделю (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 или более раз в неделю), 0,1 - 2500 (например, 2000, 1500, 1000, 500, 100, 10, 1, 0,5 или 0,1) мг дозы в неделю. Пациент также может получать агент композиции в диапазоне от приблизительно 0,1 до 3000 мг на дозу раз в две или три недели. Единичные или множественные применения композиций по изобретению, содержащие эффективные количества, могут быть выполнены с уровнями доз и паттерном, выбранными лечащим врачом. Доза и схема введения могут быть определены и подведены на основании тяжести заболевания или состояния у пациента, которое может быть мониторируемо во время курса лечения согласно способам, широко практикуемым клиницистами или таковым, описанным в данном документе.

Носитель и конъюгаты по настоящему изобретению могут быть применены в комбинации с или обычными способами лечения или терапией или могут быть применены отдельно от обычных способов лечения или терапии.

В случае, когда конъюгаты по данному изобретению вводят в комбинации с терапиями другими агентами, они могут быть введены индивидууму последовательно или параллельно. Альтернативно фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут входить в состав комбинации с конъюгатом носитель-агент по настоящему изобретению в ассоциации с фармацевтически приемлемым эксципиентом, как описано в данном документе, и другим терапевтическим или профилактическим агентом, известным в области техники.

Дальнейшие применения

Олигомеры по изобретению могут быть применены в качестве исследовательских реагентов, например, для диагностики, терапии или профилактики.

При исследовании, такие олигомеры могут быть применены для специфического ингибирования экспрессии продукта последовательности-мишени (обычно посредством деградации или ингибирования мРНК и таким образом предотвращения образования белка) в клетках и экспериментальных животных, таким образом, усиливая функциональный анализ мишени или оценки ее полезности в качестве мишени для терапевтического вмешательства.

В диагностике олигомеры могут быть применены для детекции и количественного анализа продукта экспрессии последовательности-мишени в клетках или тканях при помощи Нозерн-блота, гибридизации *in-situ* или сходных техник.

В случае терапии, животное или человека, предположительно имеющего заболевание или расстройство, которое может быть вылечено посредством модулирования экспрессии последовательности-мишени лечат при помощи введения олигомерных соединений по данному изобретению. Предложенное в дальнейшем представляет собой способы лечения млекопитающего, такие как лечение человека, предположительно имеющего или имеющего склонность к заболеванию или состоянию, ассоциированному с экспрессией последовательности-мишени посредством введения терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более олигомеров или композиций по изобретению. Олигомер, конъюгат или фармацевтическую композицию по изобретению обычно вводят в эффективном количестве.

Изобретение также предлагает применение соединения или конъюгата по изобретению, как описано в данном документе, для производства лекарственного препарата для лечения заболевания, упоминаемого в данном документе, или способ лечения заболевания, упоминаемого в данном документе.

Изобретение также предлагает способ лечения заболевания, упоминаемого в данном документе, упомянутый способ, содержащий введение соединения по изобретению, как описано в данном документе, и/или фармацевтической композиции по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Вирусные заболевания

Олигомеры, олигомерные конъюгаты и другие композиции по изобретению могут быть применены для лечения состояний, ассоциированных с последовательностью-мишенью, таких как повышенная экспрессия или экспрессия мутированного варианта последовательности-мишени.

Изобретение в дальнейшем предлагает применение соединения по изобретению при производстве лекарственного препарата для лечения заболевания, расстройства или состояния, упоминаемых в данном документе.

В контексте настоящего изобретения упомянутое заболевание, расстройство или состояние может представлять собой вирусное заболевание.

В одном воплощении вирусное заболевание ассоциировано с экспрессией или повышенной экспрессией HBx или HBsAg. Вирусное заболевание может представлять собой заболевание, ассоциированное с HBV. Примеры таких вирусных заболеваний включают, но не ограничены, гепатит В, цирроз, рак печени (например, гепатоклеточную карциному), холангиокарциному.

В одном воплощении вирусное заболевание представляет собой гепатит В. Как будет понятно специалистам в области техники термин «гепатит В» в контексте настоящего изобретения относится к инфекционному заболеванию печени, вызываемому HBV. Гепатит В может быть острым или хроническим. Острое заболевание вызывает воспаление печени, рвоту, разлитие желчи и изредка смерть. Хронический гепатит В может вызывать цирроз и рак печени.

В одном воплощении вирусное заболевание представляет собой цирроз. Как будет понятно специалистам в области техники термин «цирроз» в контексте настоящего изобретения относится к прогрессирующему заболеванию печени, характеризующемуся присутствием фиброза и регенеративных узлов в печени. Данные изменения могут привести к потере функции печени.

В одном воплощении вирусное заболевание представляет собой рак печени. Как будет понятно специалистам в области техники термин «рак печени» в контексте настоящего изобретения относится к злокачественному заболеванию, которое возникает в печени.

В одном воплощении вирусное заболевание представляет собой гепатоклеточную карциному (HCC). Как будет понятно специалистам в области

технический термин «НСС» в контексте настоящего изобретения относится к типу рака печени, который обычно возникает вторично после вирусной гепатитной инфекции, например гепатита В. Макроскопически, НСС выглядит как узелковая или инфильтрирующая опухоль. Узелковый тип может быть солитарным (большая масса) или множественным (когда развивается как осложнение после цирроза). Опухолевые узелки выглядят овальными, серыми или зелеными (если опухоль продуцирует желчь), хорошо очерченными, но не инкапсулированными. Диффузный тип хуже очерчен и инфильтрирует портальные вены или печеночные вены (редко). Микроскопически существуют четыре архитектурных и цитологических типа (паттерна) НСС: фиброламеллярный, псевдожелезистый (аденоидный), плеоморфный (гигантно-клеточный) и светлоклеточный. В хорошо дифференцируемых формах опухолевые клетки, похожие на гепатоциты, формируют трабекулы, тяжи и скопления и могут содержать желчный пигмент в цитоплазме. В плохо дифференцируемых формах злокачественные эпителиальные клетки являются несвязанными, плеоморфными, анапластическими, гигантскими. Опухоль имеет ограниченную строму и центральный некроз из-за плохой васкуляризации.

В одном воплощении вирусное заболевание представляет собой холангиокарциному. Как будет понятно специалистам в области техники, термин «холангиокарцинома» в контексте настоящего изобретения относится к форме рака, который состоит из мутированных эпителиальных клеток (или клеток, проявляющих характеристики эпителиальной дифференциации), которые возникают в желчных протоках, дренирующих желчь из печени в тонкий кишечник.

В то время как различные воплощения, раскрытые в данном документе, относятся к вирусному заболеванию, ассоциированному с инфекцией HBV, настоящее изобретение не ограничено данными примерами воплощений. Скорее настоящее изобретение применимо к любому расстройству, ассоциированному с вирусной инфекцией.

Обычно, один аспект изобретения направлен на способ лечения млекопитающего, страдающего от или чувствительного к состояниям, ассоциированным с ненормальными уровнями экспрессии продукта последовательности-мишени, содержащий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества олигомера, нацеленного на последовательность-мишень. Олигомер по изобретению может содержать одно или более звено LNA. Олигомер, конъюгат или фармацевтическую композицию по изобретению обычно вводят в эффективном количестве.

Интересный аспект изобретения направлен на применение олигомера (соединения), как определено в данном документе, или олигомерного конъюгата, как определено в данном документе, для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, расстройства или состояния, как упомянуто в данном документе.

Способы по изобретению предпочтительно применяют для лечения или профилактики заболеваний, вызванных ненормальными уровнями HBx или HBsAg.

Альтернативно, в некоторых воплощениях, изобретение в дальнейшем направлено на способ лечения ненормальных уровней HBx или HBsAg, упомянутый способ, содержащий введение олигомера по изобретению или конъюгата по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Изобретение также относится к олигомеру, композиции или олигомерному конъюгату, как определено в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

Изобретение в дальнейшем относится к применению соединения или конъюгата, как определено в данном документе, для производства лекарственного препарата для лечения ненормальных уровней HBx или HBsAg или экспрессии мутантных форм HBx или HBsAg (таких как аллельные варианты, такие как таковые, ассоциированные с одним из заболеваний, упомянутых в данном документе).

Более того, изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, как такового, упомянутого в данном документе.

Пациент, который нуждается в лечении, представляет собой пациента, страдающего от или вероятно страдающего от заболевания или расстройства.

Примеры олигомеров

Примеры олигомеров для применения по настоящему изобретению представлены в следующих таблицах.

Таблица 1: мотивы олигонуклеотидной последовательности, примененные для дизайна модифицированных олигонуклеотидов LNA.

Таблица показывает долю консервативности внутри всех опубликованных полноразмерных геномных последовательностей генотипов A, B, C и D (GenBank), означая, что данный олигомерный мотив будет на 100% комплементарен данной части последовательностей-мишеней внутри генотипа. Все олигомерные мотивы выбраны так, что они будут по существу нацелены на почти все последовательности внутри генотипов A, B, C и D, таким образом, делая возможным лечение индивидуума, инфицированного любым из данных четырех генотипов.

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsAg	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 29		X	201	AAAACCCCGCCTGT	0,97	0,98	0,95	0,99
SeqID 30		X	202	AAAACCCCGCCTG	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 31		X	245	ACGAGTCTAGACTCT	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 32		X	245	CACGAGTCTAGACTCT	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 33		X	246	ACGAGTCTAGACTC	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 34		X	246	CACGAGTCTAGACTC	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 35		X	246	CCACGAGTCTAGACTC	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 36		X	247	ACGAGTCTAGACT	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 37		X	247	CACGAGTCTAGACT	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 38		X	247	CCACGAGTCTAGACT	0,96	0,97	0,97	0,97
SeqID 39		X	247	ACCACGAGTCTAGACT	0,96	0,98	0,97	0,98
SeqID 40		X	248	ACGAGTCTAGAC	0,96	0,97	0,97	0,98
SeqID 41		X	248	CACGAGTCTAGAC	0,96	0,97	0,97	0,98
SeqID 42		X	248	CCACGAGTCTAGAC	0,96	0,97	0,97	0,97

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 43		X	248	ACCACGAGTCTAGAC	0,96	0,97	0,96	0,97
SeqID 44		X	248	CACCACGAGTCTAGAC	0,99	0,97	0,97	0,98
SeqID 45		X	249	ACCACGAGTCTAGA	0,99	0,97	0,97	0,98
SeqID 46		X	249	CACCACGAGTCTAGA	0,99	0,97	0,97	0,98
SeqID 47		X	249	CCACCACGAGTCTAGA	0,99	0,98	0,97	0,98
SeqID 48		X	250	CCACCACGAGTCTAG	0,99	0,98	0,97	0,98
SeqID 49		X	250	TCCACCACGAGTCTAG	0,99	0,98	0,97	0,98
SeqID 50		X	251	CCACCACGAGTCTA	0,99	0,98	0,97	0,98
SeqID 51		X	251	TCCACCACGAGTCTA	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 52		X	251	GTCCACCACGAGTCTA	0,99	0,98	0,97	0,98
SeqID 53		X	252	TCCACCACGAGTCT	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 54		X	252	GTCCACCACGAGTCT	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 55		X	252	AGTCCACCACGAGTCT	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 56		X	253	GTCCACCACGAGTC	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID		X	253	AGTCCACCACGAGTC	0,98	0,97	0,97	0,98

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
57								
SeqID 58		X	253	AAGTCCACCACGAGTC	0,98	0,97	0,98	0,99
SeqID 59		X	254	AGTCCACCACGAGT	0,98	0,97	0,98	0,99
SeqID 60		X	254	AAGTCCACCACGAGT	0,98	0,97	0,97	0,99
SeqID 61		X	254	GAAGTCCACCACGAG T	0,98	0,97	0,98	0,99
SeqID 62		X	255	AAGTCCACCACGAG	0,98	0,97	0,98	0,99
SeqID 63		X	255	GAAGTCCACCACGAG	0,97	0,97	0,98	0,99
SeqID 64		X	255	AGAAGTCCACCACGA G	0,97	0,97	0,98	0,99
SeqID 65		X	256	AGAAGTCCACCACGA	0,97	0,97	0,98	0,99
SeqID 66		X	256	GAGAAGTCCACCACG A	0,97	0,97	0,98	0,99
SeqID 67		X	257	GAGAAGTCCACCACG	0,97	0,97	0,97	0,98
SeqID 68		X	257	AGAGAAGTCCACCAC G	0,98	0,99	0,98	0,99
SeqID 69		X	258	GAGAGAAGTCCACCA C	0,98	0,99	0,98	0,99
SeqID 70		X	259	GAGAGAAGTCCACCA	0,98	0,99	0,98	0,99
SeqID 71		X	259	TGAGAGAAGTCCACCA	0,98	0,99	0,98	0,99

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 72		X	260	GAGAGAAGTCCACC	0,98	0,99	0,98	0,99
SeqID 73		X	260	TGAGAGAAGTCCACC	0,98	0,99	0,98	0,99
SeqID 74		X	261	TGAGAGAAGTCCAC	0,99	0,96	0,95	0,98
SeqID 75		X	384	AAAACGCCGCAGA	0,98	0,96	0,95	0,98
SeqID 76		X	384	TAAAACGCCGCAGA	0,98	0,96	0,95	0,97
SeqID 77		X	384	ATAAAACGCCGCAGA	0,98	0,96	0,95	0,97
SeqID 78		X	384	GATAAAACGCCGCAGA	0,98	0,97	0,96	0,97
SeqID 79		X	385	ATAAAACGCCGCAG	0,98	0,97	0,96	0,97
SeqID 80		X	385	GATAAAACGCCGCAG	0,98	0,97	0,96	0,97
SeqID 81		X	385	TGATAAAACGCCGCAG	0,98	0,97	0,96	0,98
SeqID 82		X	386	ATAAAACGCCGCA	0,98	0,97	0,96	0,98
SeqID 83		X	386	GATAAAACGCCGCA	0,98	0,97	0,96	0,98
SeqID 84		X	386	TGATAAAACGCCGCA	0,98	0,97	0,96	0,98
SeqID 85		X	386	ATGATAAAACGCCGCA	0,98	0,98	0,97	0,98
SeqID		X	387	ATAAAACGCCGC	0,98	0,98	0,97	0,98

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
86								
SeqID 87		X	387	GATAAAACGCCGC	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 88		X	387	TGATAAAACGCCGC	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 89		X	387	ATGATAAAACGCCGC	0,98	0,98	0,97	0,98
SeqID 90		X	388	GATAAAACGCCG	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 91		X	388	TGATAAAACGCCG	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 92		X	388	ATGATAAAACGCCG	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 93		X	389	TGATAAAACGCC	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 94		X	389	ATGATAAAACGCC	0,98	0,97	0,97	0,98
SeqID 95		X	390	ATGATAAAACGC	1,00	0,99	0,98	0,97
SeqID 96		X	411	TAGCAGCAGGATG	1,00	0,99	0,98	0,97
SeqID 97		X	411	ATAGCAGCAGGATG	1,00	0,99	0,98	0,97
SeqID 98		X	411	CATAGCAGCAGGATG	1,00	0,98	0,98	0,97
SeqID 99		X	411	GCATAGCAGCAGGATG	1,00	0,99	0,98	0,97
SeqID 100		X	412	GCATAGCAGCAGGAT	1,00	0,99	0,98	0,97

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 101		X	412	GGCATAGCAGCAGGAT	0,99	0,98	0,98	0,97
SeqID 102		X	414	GAGGCATAGCAGCAG G	0,99	0,98	0,98	0,97
SeqID 103		X	415	TGAGGCATAGCAGCAG	0,99	0,98	0,98	0,97
SeqID 104		X	416	TGAGGCATAGCAGCA	0,99	0,97	0,96	0,96
SeqID 105		X	416	ATGAGGCATAGCAGCA	0,99	0,98	0,98	0,97
SeqID 106		X	417	TGAGGCATAGCAGC	0,99	0,97	0,96	0,96
SeqID 107		X	417	ATGAGGCATAGCAGC	0,99	0,97	0,96	0,96
SeqID 108		X	417	GATGAGGCATAGCAGC	1,00	0,97	0,96	0,96
SeqID 109		X	418	GATGAGGCATAGCAG	1,00	0,97	0,96	0,96
SeqID 110		X	418	AGATGAGGCATAGCAG	1,00	0,97	0,97	0,96
SeqID 111		X	419	GATGAGGCATAGCA	1,00	0,97	0,97	0,96
SeqID 112		X	419	AGATGAGGCATAGCA	1,00	0,97	0,97	0,96
SeqID 113		X	419	AAGATGAGGCATAGCA	1,00	0,96	0,97	0,98
SeqID 114		X	422	AAGAAGATGAGGCATA	1,00	0,96	0,97	0,98
SeqID		X	423	AAGAAGATGAGGCAT	0,98	0,99	1,00	0,99

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
115								
SeqID 116		X	601	TGGGATGGGAATACA	0,98	0,99	0,99	0,99
SeqID 117		X	601	ATGGGATGGGAATACA	0,98	0,99	1,00	0,99
SeqID 118		X	602	TGGGATGGGAATAC	0,98	0,99	1,00	0,99
SeqID 119		X	602	ATGGGATGGGAATAC	0,97	0,99	0,99	0,99
SeqID 120		X	602	GATGGGATGGGAATAC	0,98	0,99	1,00	0,99
SeqID 121		X	603	ATGGGATGGGAATA	0,97	0,99	0,99	0,99
SeqID 122		X	603	GATGGGATGGGAATA	0,97	0,99	0,99	0,99
SeqID 123		X	604	GATGGGATGGGAAT	0,99	0,97	0,96	0,98
SeqID 834			670	TAGTAAACTGAGCCA				
SeqID 835			670	CTAGTAAACTGAGCCA				
SeqID 836			671	CTAGTAAACTGAGCC				
SeqID 837			674	GCACTAGTAAACTGA				
SeqID 838			674	GGCACTAGTAAACTGA				
SeqID 124		X	691	AACCACTGAACAAA	0,99	0,97	0,96	0,98

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 4		X	691	GAACCACTGAACAAA	0,99	0,97	0,96	0,98
SeqID 5		X	691	CGAACCACTGAACAAA	0,99	0,97	0,96	0,98
SeqID 6		X	692	CGAACCACTGAACAA	0,99	0,97	0,96	0,98
SeqID 7		X	693	CGAACCACTGAACA	0,99	0,98	0,96	0,98
SeqID 8		X	694	CGAACCACTGAAC	0,99	0,98	0,96	0,98
SeqID 125		X	695	CGAACCACTGAA	0,98	0,97	0,98	0,98
SeqID 126		X	708	GGGGGAAAGCCCT	0,97	0,97	0,98	0,98
SeqID 127		X	708	TGGGGGAAAGCCCT	0,99	0,97	0,97	0,99
SeqID 839			1141	CAACGGGGTAAAGGT				
SeqID 128		X	1142	GCAACGGGGTAAAGG	0,99	0,97	0,97	0,99
SeqID 129		X	1143	GCAACGGGGTAAAG	0,99	0,97	0,97	0,99
SeqID 130		X	1144	GCAACGGGGTAAA	0,99	0,98	0,97	0,99
SeqID 131		X	1176	AGCAAACACTTGGCA	0,99	0,98	0,97	0,99
SeqID 132		X	1176	CAGCAAACACTTGGCA	0,99	0,98	0,97	0,99
SeqID		X	1177	CAGCAAACACTTGGC	0,99	0,98	0,97	0,99

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
133								
SeqID 134		X	1177	TCAGCAAACACTTGGC	0,99	0,98	0,97	0,99
SeqID 135		X	1178	TCAGCAAACACTTGG	0,98	0,96	0,96	0,97
SeqID 840			1261	CAGTATGGATCGGCA				
SeqID 136	x		1264	GCAGTATGGATCG	0,98	0,95	0,96	0,97
SeqID 137	x		1264	CGCAGTATGGATCG	0,98	0,95	0,96	0,97
SeqID 9	x		1264	CCGCAGTATGGATCG	0,98	0,95	0,96	0,97
SeqID 138	x		1264	TCCGCAGTATGGATCG	0,98	0,95	0,96	0,97
SeqID 832			1264	CCGCAGTATGGATCG				
SeqID 10	x		1265	CGCAGTATGGATC	0,98	0,95	0,96	0,97
SeqID 139	x		1265	CCGCAGTATGGATC	0,98	0,95	0,96	0,97
SeqID 140	x		1265	TCCGCAGTATGGATC	0,99	0,96	0,97	0,97
SeqID 841			1265	TTCCGCAGTATGGATC				
SeqID 842			1266	TTCCGCAGTATGGAT				
SeqID 843			1266	GTTCCGCAGTATGGAT				

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 141	x		1266	CGCAGTATGGAT	0,99	0,96	0,97	0,97
SeqID 142	x		1266	CCGCAGTATGGAT	0,99	0,96	0,97	0,97
SeqID 143	x		1266	TCCGCAGTATGGAT	0,99	0,96	0,97	0,97
SeqID 144	x		1267	TCCGCAGTATGGA	0,99	0,95	0,97	0,97
SeqID 844			1267	GTTCCGCAGTATGGA				
SeqID 845			1267	AGTTCCGCAGTATGGA				
SeqID 846			1268	AGTTCCGCAGTATGG				
SeqID 847			1268	GAGTTCCGCAGTATGG				
SeqID 848			1269	GAGTTCCGCAGTATG				
SeqID 849			1269	GGAGTTCCGCAGTATG				
SeqID 145	x		1269	TTCCGCAGTATG	0,99	0,99	0,99	0,99
SeqID 850			1525	TAAAGAGAGGTGCGC C				
SeqID 851			1526	TAAAGAGAGGTGCGC				
SeqID 852			1526	GTAAAGAGAGGTGCG C				
SeqID			1527	GTAAAGAGAGGTGCG				

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
853								
SeqID 854			1527	CGTAAAGAGAGGTGC				
SeqID 855			1528	CGTAAAGAGAGGTGC				
SeqID 856			1528	GCGTAAAGAGAGGTG				
SeqID 857			1529	GCGTAAAGAGAGGTG				
SeqID 858			1529	CGCGTAAAGAGAGGT				
SeqID 146	x		1530	CGTAAAGAGAGGT	0,99	0,98	0,99	0,99
SeqID 11	x		1530	GCGTAAAGAGAGGT	0,99	0,98	0,99	0,99
SeqID 12	x		1530	CGCGTAAAGAGAGGT	0,99	0,98	0,99	0,99
SeqID 147	x		1530	CCGCGTAAAGAGAGG	0,99	0,98	0,99	0,99
SeqID 148	x		1531	CGTAAAGAGAGG	0,99	0,98	0,99	0,99
SeqID 13	x		1531	GCGTAAAGAGAGG	0,99	0,98	0,99	0,99
SeqID 149	x		1531	CGCGTAAAGAGAGG	0,99	0,98	0,99	0,99
SeqID 150	x		1531	CCGCGTAAAGAGAGG	0,99	0,98	0,99	1,00
SeqID 151	x		1532	CGCGTAAAGAGAG	0,99	0,98	0,99	1,00

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 152	x		1532	CCGCGTAAAGAGAG	0,99	0,98	0,99	1,00
SeqID 153	x		1533	CGCGTAAAGAGA	0,99	0,98	0,99	1,00
SeqID 154	x		1533	CCGCGTAAAGAGA	0,99	0,99	0,99	1,00
SeqID 155	x		1534	CCGCGTAAAGAG	0,98	0,98	0,99	1,00
SeqID 156	x		1547	GGCACAGACGGGGAG	0,98	0,98	0,99	1,00
SeqID 157	x		1547	AGGCACAGACGGGGAG	0,98	0,99	0,99	1,00
SeqID 158	x		1548	GGCACAGACGGGGA	0,98	0,98	0,99	1,00
SeqID 159	x		1548	AGGCACAGACGGGGA	0,98	0,98	0,99	1,00
SeqID 160	x		1548	AAGGCACAGACGGGG A	0,98	0,98	0,99	1,00
SeqID 161	x		1549	AGGCACAGACGGGG	0,98	0,98	0,99	1,00
SeqID 162	x		1549	AAGGCACAGACGGGG	0,98	0,97	0,99	0,99
SeqID 163	x		1549	GAAGGCACAGACGGG G	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 164	x		1550	AGAAGGCACAGACGG G	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 14	x		1551	AGAAGGCACAGACGG	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID	x		1551	GAGAAGGCACAGACG	0,97	0,98	0,98	0,98

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
15				G				
SeqID 165	x		1552	GAGAAGGCACAGACG	0,99	0,99	0,99	0,98
SeqID 859			1552	TGAGAAGGCACAGACG				
SeqID 16	x		1577	GAAGTGCACACGG	0,99	0,99	0,99	0,98
SeqID 166	x		1577	CGAAGTGCACACGG	0,98	0,99	0,99	0,98
SeqID 17	x		1577	GCGAAGTGCACACGG	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 18	x		1577	AGCGAAGTGCACACGG	0,99	0,99	0,99	0,98
SeqID 19	x		1578	CGAAGTGCACACG	0,98	0,99	0,99	0,98
SeqID 167	x		1578	GCGAAGTGCACACG	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 20	x		1578	AGCGAAGTGCACACG	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 21	x		1578	AAGCGAAGTGCACACG	0,98	0,99	0,99	0,98
SeqID 168	x		1579	GCGAAGTGCACAC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 169	x		1579	AGCGAAGTGCACAC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 170	x		1579	AAGCGAAGTGCACAC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 171	x		1579	GAAGCGAAGTGCACAC	0,98	0,99	0,99	0,96

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 172	x		1580	AGCGAAGTGCACA	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 173	x		1580	AAGCGAAGTGCACA	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 22	x		1580	GAAGCGAAGTGCACA	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 174	x		1580	TGAAGCGAAGTGCAC A	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 175	x		1581	AAGCGAAGTGCAC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 176	x		1581	GAAGCGAAGTGCAC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 177	x		1581	TGAAGCGAAGTGCAC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 178	x		1581	GTGAAGCGAAGTGCA C	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 179	x		1582	AAGCGAAGTGCA	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 180	x		1582	GAAGCGAAGTGCA	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 181	x		1582	TGAAGCGAAGTGCA	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 182	x		1582	GTGAAGCGAAGTGCA	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 23	x		1582	GGTGAAGCGAAGTGC A	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 183	x		1583	TGAAGCGAAGTGC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID	x		1583	GTGAAGCGAAGTGC	0,98	0,99	0,99	0,96

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
184								
SeqID 24	x		1583	GGTGAAGCGAAGTGC	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 25	x		1583	AGGTGAAGCGAAGTG C	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 185	x		1584	GTGAAGCGAAGTG	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 186	x		1584	GGTGAAGCGAAGTG	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 26	x		1584	AGGTGAAGCGAAGTG	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 187	x		1584	GAGGTGAAGCGAAGT G	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 188	x		1585	GTGAAGCGAAGT	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 189	x		1585	GGTGAAGCGAAGT	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 27	x		1585	AGGTGAAGCGAAGT	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 190	x		1585	GAGGTGAAGCGAAGT	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 191	x		1585	AGAGGTGAAGCGAAG T	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 192	x		1586	AGAGGTGAAGCGAAG	0,98	0,99	0,99	0,96
SeqID 193	x		1586	CAGAGGTGAAGCGAA G	0,99	0,99	0,99	0,96
SeqID 194	x		1587	AGAGGTGAAGCGAA	0,99	0,99	0,99	0,96

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 195	x		1587	CAGAGGTGAAGCGAA	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 196	x		1587	GCAGAGGTGAAGCGA A	0,99	0,99	0,99	0,97
SeqID 28	x		1588	CAGAGGTGAAGCGA	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 197	x		1588	GCAGAGGTGAAGCGA	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 198	x		1588	TGCAGAGGTGAAGCG A	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 199	x		1589	TGCAGAGGTGAAGCG	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 200	x		1589	GTGCAGAGGTGAAGC G	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 201	x		1590	CGTGCAGAGGTGAAG C	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 202	x		1591	CGTGCAGAGGTGAAG	0,99	0,99	0,98	0,96
SeqID 203	x		1591	ACGTGCAGAGGTGAA G	1,00	0,99	0,98	0,96
SeqID 204	x		1592	CGTGCAGAGGTGAA	1,00	0,99	0,98	0,96
SeqID 205	x		1592	ACGTGCAGAGGTGAA	1,00	0,99	0,98	0,99
SeqID 206	x		1593	CGTGCAGAGGTGA	1,00	0,99	0,98	0,99
SeqID 207	x		1593	ACGTGCAGAGGTGA	0,98	0,97	0,96	0,97
SeqID	x		1616	CGTTCACGGTGGT	0,98	0,96	0,96	0,95

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
208								
SeqID 209	x		1690	CTCAAGGTCGGTC	0,99	0,97	0,98	0,96
SeqID 860			1690	GCCTCAAGGTCGGTC				
SeqID 210	x		1691	CCTCAAGGTCGGT	0,99	0,97	0,98	0,95
SeqID 211	x		1691	GCCTCAAGGTCGGT	0,98	0,97	0,98	0,99
SeqID 212	x		1706	ACAGTCTTTGAAGTA	0,99	0,95	0,95	0,99
SeqID 861			1778	ATGCCTACAGCCTCC				
SeqID 213	x		1783	TTTATGCCTACAG	0,99	0,96	0,95	0,99
SeqID 214	x		1784	AATTTATGCCTACA	0,99	0,96	0,95	0,99
SeqID 215	x		1785	AATTTATGCCTAC	0,99	0,95	0,96	0,99
SeqID 862			1785	ACCAATTTATGCCTAC				
SeqID 216	x		1787	CCAATTTATGCCT	0,97	0,99	0,99	0,98
SeqID 217	x		1865	GCTTGGAGGCTTGAA	0,97	0,99	0,98	0,98
SeqID 218	x		1865	AGCTTGGAGGCTTGAA	0,97	0,99	0,99	0,98
SeqID 219	x		1866	GCTTGGAGGCTTGA	0,97	0,99	0,99	0,98

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 220	x		1866	AGCTTGGAGGCTTGA	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 221	x		1866	CAGCTTGGAGGCTTG A	0,97	0,99	0,99	0,98
SeqID 222	x		1867	GCTTGGAGGCTTG	0,97	0,99	0,99	0,98
SeqID 223	x		1867	AGCTTGGAGGCTTG	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 224	x		1867	CAGCTTGGAGGCTTG	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 225	x		1867	ACAGCTTGGAGGCTT G	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 226	x		1868	CACAGCTTGGAGGCTT	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 227	x		1869	CACAGCTTGGAGGCT	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 228	x		1869	GCACAGCTTGGAGGC T	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 229	x		1870	GCACAGCTTGGAGGC	0,97	0,98	0,98	0,98
SeqID 230	x		1870	GGCACAGCTTGGAGG C	0,96	0,98	0,98	0,98
SeqID 231	x		1871	AGGCACAGCTTGGAG G	0,96	0,98	0,98	0,99
SeqID 232	x		1872	AGGCACAGCTTGGAG	0,96	0,97	0,98	0,99
SeqID 233	x		1872	AAGGCACAGCTTGGAG	0,96	0,97	0,98	0,99
SeqID	x		1873	AAGGCACAGCTTGGAG	0,96	0,97	0,98	0,98

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
234								
SeqID 235	x		1873	CAAGGCACAGCTTGG A	0,96	0,97	0,98	0,99
SeqID 236	x		1874	AAGGCACAGCTTGG	0,96	0,97	0,98	0,99
SeqID 237	x		1874	CAAGGCACAGCTTGG	0,96	0,97	0,97	0,98
SeqID 238	x		1874	CCAAGGCACAGCTTG G	0,96	0,97	0,98	0,99
SeqID 239	x		1875	CAAGGCACAGCTTG	0,96	0,97	0,97	0,98
SeqID 240	x		1875	CCAAGGCACAGCTTG	0,96	0,97	0,97	0,99
SeqID 241	x		1876	CCAAGGCACAGCTT	0,96	0,97	0,96	0,97
SeqID 242			2272	TGCGAATCCACAC	0,96	0,97	0,96	0,97
SeqID 243			2272	GTGCGAATCCACAC	0,96	0,96	0,98	0,97
SeqID 244			2370	GGAGTTCTTCTTCTA	0,96	0,96	0,98	0,97
SeqID 245			2370	GGGAGTTCTTCTTCTA	0,96	0,96	0,98	0,97
SeqID 246			2371	GGGAGTTCTTCTTCT	0,96	0,96	0,98	0,97
SeqID 247			2371	AGGGAGTTCTTCTTCT	0,96	0,98	0,98	0,97
SeqID 248			2372	AGGGAGTTCTTCTTC	0,96	0,98	0,97	0,97

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 249			2372	GAGGGAGTTCTTCTTC	0,97	0,98	0,98	0,97
SeqID 250			2373	AGGGAGTTCTTCTT	0,97	0,98	0,98	0,97
SeqID 251			2373	GAGGGAGTTCTTCTT	0,97	0,95	0,97	0,95
SeqID 252			2373	CGAGGGAGTTCTTCTT	0,97	0,95	0,97	0,96
SeqID 253			2374	CGAGGGAGTTCTTCT	0,97	0,95	0,97	0,96
SeqID 254			2374	GCGAGGGAGTTCTTCT	0,97	0,96	0,97	0,96
SeqID 255			2375	GCGAGGGAGTTCTTC	0,97	0,96	0,97	0,96
SeqID 256			2375	GGCGAGGGAGTTCTTC	0,97	0,96	0,97	0,96
SeqID 257			2376	GCGAGGGAGTTCTT	0,97	0,96	0,97	0,96
SeqID 258			2376	GGCGAGGGAGTTCTT	0,97	0,96	0,97	0,96
SeqID 259			2376	AGGCGAGGGAGTTCTT	0,98	0,96	0,97	0,96
SeqID 260			2377	GCGAGGGAGTTCT	0,98	0,96	0,97	0,96
SeqID 261			2377	GGCGAGGGAGTTCT	0,98	0,96	0,97	0,96
SeqID 262			2377	AGGCGAGGGAGTTCT	0,98	0,96	0,97	0,96
SeqID			2377	GAGGCGAGGGAGTTC	0,99	0,96	0,98	0,97

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
263				T				
SeqID 264			2378	GGCGAGGGAGTTC	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 265			2378	AGGCGAGGGAGTTC	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 266			2378	GAGGCGAGGGAGTTC	0,99	0,96	0,97	0,97
SeqID 267			2378	CGAGGCGAGGGAGTT C	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 268			2379	AGGCGAGGGAGTT	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 269			2379	GAGGCGAGGGAGTT	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 270			2379	CGAGGCGAGGGAGTT	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 271			2379	GCGAGGCGAGGGAGT T	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 272			2380	GAGGCGAGGGAGT	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 273			2380	CGAGGCGAGGGAGT	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 274			2380	GCGAGGCGAGGGAGT	0,99	0,96	0,97	0,96
SeqID 275			2380	TGCGAGGCGAGGGAG T	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 276			2381	CGAGGCGAGGGAG	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 277			2381	GCGAGGCGAGGGAG	0,99	0,96	0,97	0,97

SEQ ID NO	миш ень HBx	мише нь HBsA g	Старт овая позиц ия U955 51	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
SeqID 278			2381	TGCGAGGCGAGGGAG	0,97	0,96	0,96	0,96
SeqID 279			2381	CTGCGAGGCGAGGGAG	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 280			2382	CGAGGCGAGGGGA	0,99	0,96	0,98	0,97
SeqID 281			2382	GCGAGGCGAGGGGA	0,99	0,96	0,97	0,97
SeqID 282			2382	TGCGAGGCGAGGGGA	0,97	0,96	0,96	0,96
SeqID 283			2382	CTGCGAGGCGAGGGGA	0,97	0,96	0,96	0,96
SeqID 284			2382	TCTGCGAGGCGAGGGGA	0,97	0,96	0,96	0,96
SeqID 285			2383	TCTGCGAGGCGAGGGG	0,97	0,96	0,96	0,96
SeqID 286			2383	GTCTGCGAGGCGAGGGG	0,98	0,97	0,96	0,95
SeqID 287			2824	GTTCCCAAGAATAT	0,98	0,97	0,96	0,95
SeqID 288			2824	TGTTCCCAAGAATAT	0,98	0,98	0,97	0,96
SeqID 289			2825	GTTCCCAAGAATA	0,98	0,98	0,97	0,96
SeqID 290			2825	TGTTCCCAAGAATA	0,97	0,97	0,96	0,96
SeqID 291			2825	TTGTTCCCAAGAATA	0,98	0,98	0,97	0,96
SeqID			2826	TGTTCCCAAGAAT	0,97	0,97	0,96	0,96

SEQ ID NO	мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551	Мотив олигонуклеотидной последовательности	Доля консервативности внутри всех последовательностей генотипа			
					A	B	C	D
292								
SeqID 293			2826	TTGTTCCCAAGAAT				

Таблица 2: набор олигомерных мотивов из таблицы 1

SEQ ID NO	Мишень HBx	Мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 4		X	691	GAACCACTGAACAAA
SeqID 5		X	691	CGAACCACTGAACAAA
SeqID 6		X	692	CGAACCACTGAACAA
SeqID 7		X	693	CGAACCACTGAACA
SeqID 8		X	694	CGAACCACTGAAC
SeqID 9	X		1264	CCGCAGTATGGATCG
SeqID 10	X		1265	CGCAGTATGGATC
SeqID 11	X		1530	GCGTAAAGAGAGGT
SeqID 12	X		1530	CGCGTAAAGAGAGGT
SeqID 13	X		1531	GCGTAAAGAGAGG
SeqID 14	X		1551	AGAAGGCACAGACGG
SeqID 15	X		1551	GAGAAGGCACAGACGG
SeqID 16	X		1577	GAAGTGCACACGG
SeqID 17	X		1577	GCGAAGTGCACACGG
SeqID 18	X		1577	AGCGAAGTGCACACGG
SeqID 19	X		1578	CGAAGTGCACACG
SeqID 20	X		1578	AGCGAAGTGCACACG
SeqID 21	X		1578	AAGCGAAGTGCACACG
SeqID 22	X		1580	GAAGCGAAGTGACA
SeqID 23	X		1582	GGTGAAGCGAAGTGCA

SEQ ID NO	Мишень HBx	Мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 24	X		1583	GGTGAAGCGAAGTGC
SeqID 25	X		1583	AGGTGAAGCGAAGTGC
SeqID 26	X		1584	AGGTGAAGCGAAGTG
SeqID 27	X		1585	AGGTGAAGCGAAGT
SeqID 28	X		1588	CAGAGGTGAAGCGA

Таблица 3: олигомеры

Заглавные буквы обозначают бета-D-окси-LNA, CLNA представляет собой 5-метил CLNA, прописные буквы обозначают ДНК, «^mс» обозначает 5-метилцитозин ДНК, все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи.

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 294		x	691	GAAccactgaacAAA
SeqID 295		x	691	CGAaccactgaacAAA
SeqID 296		x	692	CGAaccactgaaCAA
SeqID 297		x	693	CGAaccactgaACA
SeqID 298		x	694	CGAaccactgaAC
SeqID 299	x		1264	CCGcagtatggaTCG
SeqID 300	x		1265	CGCagtatggaTC
SeqID 301	x		1530	GCGtaaagagaGGT
SeqID 302	x		1530	CGCgtaaagagaGGT
SeqID 303	x		1531	GCGtaaagagaGG
SeqID 304	x		1551	AGAaggcacagaCGG
SeqID 305	x		1551	GAGaaggcacagaCGG
SeqID 306	x		1577	GAAGtgcaca ^m cGG
SeqID 307	x		1577	GCGaagtgcacaCGG
SeqID 308	x		1577	AGCgaagtgcacaCGG
SeqID 309	x		1578	CGAagtgcacaCG
SeqID 310	x		1578	AGCgaagtgcacACG
SeqID 311	x		1578	AAG ^m cgaagtgcacACG

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 312	x		1580	GAAg ^m cgaagtgcACA
SeqID 313	x		1582	GGTgaag ^m cgaagtGCA
SeqID 314	x		1583	GGTgaag ^m cgaagTGC
SeqID 315	x		1583	AGGtgaag ^m cgaagTGC
SeqID 316	x		1584	AGGtgaag ^m cgaagTG
SeqID 317	x		1585	AGGtgaag ^m cgaAGT
SeqID 318	x		1588	CAGaggtgaagCGA
SeqID 319		x	201	AAAacc ^m cgccTGT
SeqID 320		x	202	AAAacc ^m cgccTG
SeqID 321		x	245	ACGagtctagacTCT
SeqID 322		x	245	CACgagtctagacTCT
SeqID 323		x	246	ACGagtctagaCTC
SeqID 324		x	246	CACgagtctagaCTC
SeqID 325		x	246	CCA ^m cgagtctagaCTC
SeqID 326		x	247	ACGagtctagaCT
SeqID 327		x	247	CACgagtctagACT
SeqID 328		x	247	CCA ^m cgagtctagACT
SeqID 329		x	247	ACCa ^m cgagtctagACT
SeqID 330		x	248	ACgagtctagAC
SeqID 331		x	248	CACgagtctagAC
SeqID 332		x	248	CCA ^m cgagtctaGAC
SeqID 333		x	248	ACCa ^m cgagtctaGAC
SeqID 334		x	248	CACca ^m cgagtctaGAC
SeqID 335		x	249	ACCa ^m cgagtctAGA
SeqID 336		x	249	CACca ^m cgagtctAGA
SeqID 337		x	249	CCAcca ^m cgagtctAGA
SeqID 338		x	250	CCAcca ^m cgagtcTAG
SeqID 339		x	250	TCCacca ^m cgagtcTAG
SeqID 340		x	251	CCAcca ^m cgagtcTA
SeqID 341		x	251	TCCacca ^m cgagtcTA
SeqID 342		x	251	GTCacca ^m cgagtcTA

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 343		x	252	TCCacca ^m cgagTCT
SeqID 344		x	252	GTCcacca ^m cgagTCT
SeqID 345		x	252	AGTccacca ^m cgagTCT
SeqID 346		x	253	GTCcacca ^m cgaGTC
SeqID 347		x	253	AGTccacca ^m cgaGTC
SeqID 348		x	253	AAGtccacca ^m cgaGTC
SeqID 349		x	254	AGTccacca ^m cgAGT
SeqID 350		x	254	AAGtccacca ^m cgAGT
SeqID 351		x	254	GAAgtccacca ^m cgAGT
SeqID 352		x	255	AAGtccacca ^m cgAG
SeqID 353		x	255	GAAgtccacca ^m cgAG
SeqID 354		x	255	AGAgtccacca ^m cgAG
SeqID 355		x	256	AGAgtccaccaCGA
SeqID 356		x	256	GAGAgtccaccaCGA
SeqID 357		x	257	GAGAgtccaccACG
SeqID 358		x	257	AGAGAgtccaccACG
SeqID 359		x	258	GAGagaagtccacCAC
SeqID 360		x	259	GAGagaagtccaCCA
SeqID 361		x	259	TGAgagaagtccaCCA
SeqID 362		x	260	GAGagaagtccACC
SeqID 363		x	260	TGAgagaagtccACC
SeqID 364		x	261	TGAgagaagtcCAC
SeqID 365		x	384	AAAa ^m cgc ^m cgcaGA
SeqID 366		x	384	TAAaa ^m cgc ^m cgcAGA
SeqID 367		x	384	ATAaaa ^m cgc ^m cgcAGA
SeqID 368		x	384	GATAaaa ^m cgc ^m cgcAGA
SeqID 369		x	385	ATAaaa ^m cgc ^m cgCAG
SeqID 370		x	385	GATAaaa ^m cgc ^m cgCAG
SeqID 371		x	385	TGAtaaaa ^m cgc ^m cgCAG
SeqID 372		x	386	ATAaaa ^m cgc ^m cgCA
SeqID 373		x	386	GATAaaa ^m cgc ^m cGCA

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 374		x	386	TGAtaaaa ^m cgc ^m cGCA
SeqID 375		x	386	ATGataaaaa ^m cgc ^m cGCA
SeqID 376		x	387	ATaaaa ^m cgc ^m cGC
SeqID 377		x	387	GATaaaa ^m cgc ^m cGC
SeqID 378		x	387	TGAtaaaa ^m cgcCGC
SeqID 379		x	387	ATGataaaaa ^m cgcCGC
SeqID 380		x	388	GAtaaaa ^m cgcCG
SeqID 381		x	388	TGAtaaaa ^m cgcCG
SeqID 382		x	388	ATGataaaaa ^m cgCCG
SeqID 383		x	389	TGataaaaa ^m cgCC
SeqID 384		x	389	ATGataaaaa ^m cgCC
SeqID 385		x	390	ATgataaaaa ^m cGC
SeqID 386		x	411	TAGcagcaggATG
SeqID 387		x	411	ATAgcagcaggATG
SeqID 388		x	411	CATagcagcaggATG
SeqID 389		x	411	GCAtagcagcaggATG
SeqID 390		x	412	GCAtagcagcagGAT
SeqID 391		x	412	GGCatagcagcagGAT
SeqID 392		x	414	GAGgcatagcagAGG
SeqID 393		x	415	TGAggcatagcagCAG
SeqID 394		x	416	TGAggcatagcaGCA
SeqID 395		x	416	ATGaggcatagcaGCA
SeqID 396		x	417	TGAggcatagcAGC
SeqID 397		x	417	ATGaggcatagcAGC
SeqID 398		x	417	GATgaggcatagcAGC
SeqID 399		x	418	GATgaggcatagCAG
SeqID 400		x	418	AGAtgaggcatagCAG
SeqID 401		x	419	GATgaggcataGCA
SeqID 402		x	419	AGAtgaggcataGCA
SeqID 403		x	419	AAGatgaggcataGCA
SeqID 404		x	422	AAGaagatgaggcATA

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551 на	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 405		x	423	AAGaagatgaggCAT
SeqID 406		x	601	TGGgatgggaatACA
SeqID 407		x	601	ATGggatgggaatACA
SeqID 408		x	602	TGGgatgggaaTAC
SeqID 409		x	602	ATGggatgggaaTAC
SeqID 410		x	602	GATgggatgggaaTAC
SeqID 411		x	603	ATGggatgggaATA
SeqID 412		x	603	GATgggatgggaATA
SeqID 413		x	604	GATgggatgggAAT
SeqID 414		x	691	AACcactgaacAAA
SeqID 415		x	695	CGaaccactgAA
SeqID 416		x	708	GGGggaaagccCT
SeqID 417		x	708	TGGgggaaagcCCT
SeqID 418		x	1142	GCAa ^m cggggtaaAGG
SeqID 419		x	1143	GCAa ^m cggggtaAAG
SeqID 420		x	1144	GCAa ^m cggggtaAA
SeqID 421		x	1176	AGCaaacacttgGCA
SeqID 422		x	1176	CAGcaaacacttgGCA
SeqID 423		x	1177	CAGcaaacacttGGC
SeqID 424		x	1177	TCAgcaaacacttGGC
SeqID 425		x	1178	TCAgcaaacactTGG
SeqID 426	x		1264	GCAgtatggatCG
SeqID 427	x		1264	CGCagtatggaTCG
SeqID 428	x		1264	TCCgcagtatggaTCG
SeqID 429	x		1265	CCGcagtatggATC
SeqID 430	x		1265	TCCgcagtatggATC
SeqID 431	x		1266	CGcagtatggAT
SeqID 432	x		1266	CCGcagtatggAT
SeqID 433	x		1266	TCCgcagtatgGAT
SeqID 434	x		1267	TCCgcagtatgGA
SeqID 435	x		1269	TTc ^m cgcagtaTG

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 436	x		1530	CGTaaagagagGT
SeqID 437	x		1530	CCG ^m cgtaaagagaGGT
SeqID 438	x		1531	CGtaaagagaGG
SeqID 439	x		1531	CGCgtaaagagAGG
SeqID 440	x		1531	CCG ^m cgtaaagagAGG
SeqID 441	x		1532	CGCgtaaagagAG
SeqID 442	x		1532	CCG ^m cgtaaagaGAG
SeqID 443	x		1533	CG ^m cgtaaagaGA
SeqID 444	x		1533	CCG ^m cgtaaagaGA
SeqID 445	x		1534	CCg ^m cgtaaagAG
SeqID 446	x		1547	GGCacaga ^m cgggGAG
SeqID 447	x		1547	AGGcacaga ^m cgggGAG
SeqID 448	x		1548	GGCacaga ^m cggGGA
SeqID 449	x		1548	AGGcacaga ^m cggGGA
SeqID 450	x		1548	AAGgcacaga ^m cggGGA
SeqID 451	x		1549	AGGcacaga ^m cgGGG
SeqID 452	x		1549	AAGgcacaga ^m cgGGG
SeqID 453	x		1549	GAAGgcacaga ^m cgGGG
SeqID 454	x		1550	AGAaggcacaga ^m cGGG
SeqID 455	x		1552	GAGaaggcacagACG
SeqID 456	x		1577	CGAagtgcacaCGG
SeqID 457	x		1578	GCGaagtgcacACG
SeqID 458	x		1579	GCGaagtgcacAC
SeqID 459	x		1579	AGCgaagtgcacAC
SeqID 460	x		1579	AAG ^m cgaagtgcacAC
SeqID 461	x		1579	GAAg ^m cgaagtgcacAC
SeqID 462	x		1580	AGCgaagtgcacCA
SeqID 463	x		1580	AAG ^m cgaagtgcACA
SeqID 464	x		1580	TGAag ^m cgaagtgcACA
SeqID 465	x		1581	AAG ^m cgaagtgcAC
SeqID 466	x		1581	GAAg ^m cgaagtgcAC

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 467	x		1581	TGAag ^m cgaagtgCAC
SeqID 468	x		1581	GTGaag ^m cgaagtgCAC
SeqID 469	x		1582	AAg ^m cgaagtgCA
SeqID 470	x		1582	GAAg ^m cgaagtgCA
SeqID 471	x		1582	TGAag ^m cgaagtGCA
SeqID 472	x		1582	GTGaag ^m cgaagtGCA
SeqID 473	x		1583	TGAag ^m cgaagtGC
SeqID 474	x		1583	GTGaag ^m cgaagTGC
SeqID 475	x		1584	GTGaag ^m cgaagTG
SeqID 476	x		1584	GGTgaag ^m cgaagGTG
SeqID 477	x		1584	GAGgtgaag ^m cgaagGTG
SeqID 478	x		1585	GTgaag ^m cgaagGT
SeqID 479	x		1585	GGTgaag ^m cgaagGT
SeqID 480	x		1585	GAGgtgaag ^m cgaAGT
SeqID 481	x		1585	AGAggtgaag ^m cgaAGT
SeqID 482	x		1586	AGAggtgaag ^m cgAAG
SeqID 483	x		1586	CAGaggtgaag ^m cgAAG
SeqID 484	x		1587	AGAggtgaag ^m cGAA
SeqID 485	x		1587	CAGaggtgaag ^m cGAA
SeqID 486	x		1587	GCAgaggtgaag ^m cGAA
SeqID 487	x		1588	GCAgaggtgaagCGA
SeqID 488	x		1588	TGCagaggtgaagCGA
SeqID 489	x		1589	TGCagaggtgaagGCG
SeqID 490	x		1589	GTGcagaggtgaagGCG
SeqID 491	x		1590	CGTgcagaggtgaAGC
SeqID 492	x		1591	CGTgcagaggtgAAG
SeqID 493	x		1591	ACGtgcaagaggtgAAG
SeqID 494	x		1592	CGTgcagaggtGAA
SeqID 495	x		1592	ACGtgcaagaggtGAA
SeqID 496	X		1593	CGTgcagaggtGA
SeqID 497	x		1593	ACGtgcaagaggTGA

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 498	x		1616	CGTtca ^m cggtgGT
SeqID 499	x		1690	CTCaaggt ^m cggTC
SeqID 500	x		1691	CCTcaaggt ^m cgGT
SeqID 501	x		1691	GCCtcaaggt ^m cGGT
SeqID 502	x		1706	ACAgctttgaaGTA
SeqID 503	x		1783	TTTatgcctacAG
SeqID 504	x		1784	AATttatgcctACA
SeqID 505	x		1785	AATttatgcctAC
SeqID 506	x		1787	CCAatttatgcCT
SeqID 507	x		1865	GCTtggaggcttGAA
SeqID 508	x		1865	AGCttggaggcttGAA
SeqID 509	x		1866	GCTtggaggctTGA
SeqID 510	x		1866	AGCttggaggctTGA
SeqID 511	x		1866	CAGcttggaggctTGA
SeqID 512	x		1867	GCTtggaggctTG
SeqID 513	x		1867	AGCttggaggctTTG
SeqID 514	x		1867	CAGcttggaggctTTG
SeqID 515	x		1867	ACAgcttggaggctTTG
SeqID 516	x		1868	CACagcttggaggCTT
SeqID 517	x		1869	CACagcttggagGCT
SeqID 518	x		1869	GCAcagcttggagGCT
SeqID 519	x		1870	GCAcagcttgaGGC
SeqID 520	x		1870	GGCacagcttgaGGC
SeqID 521	x		1871	AGGcacagcttggAGG
SeqID 522	x		1872	AGGcacagcttgGAG
SeqID 523	x		1872	AAGgcacagcttgGAG
SeqID 524	x		1873	AAGgcacagcttGGA
SeqID 525	x		1873	CAAggcacagcttGGA
SeqID 526	x		1874	AAGgcacagctTGG
SeqID 527	x		1874	CAAggcacagctTGG
SeqID 528	x		1874	CCAaggcacagctTGG

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551 на	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 529	x		1875	CAAggcacagcTTG
SeqID 530	x		1875	CCAaggcacagcTTG
SeqID 531	x		1876	CCAaggcacagCTT
SeqID 532			2272	TGCgaatccacAC
SeqID 533			2272	GTG ^m cgaatccaCAC
SeqID 534			2370	GGAggttcttctCTA
SeqID 535			2370	GGGaggttcttctCTA
SeqID 536			2371	GGGaggttctctTCT
SeqID 537			2371	AGGgaggttctctTCT
SeqID 538			2372	AGGgaggttcttcTTC
SeqID 539			2372	GAGggaggttcttcTTC
SeqID 540			2373	AGGgaggttcttCTT
SeqID 541			2373	GAGggaggttcttCTT
SeqID 542			2373	CGAgggaggttcttCTT
SeqID 543			2374	CGAgggaggttctTCT
SeqID 544			2374	GCGagggaggttctTCT
SeqID 545			2375	GCGagggaggttcTTC
SeqID 546			2375	GGCgagggaggttcTTC
SeqID 547			2376	GCGagggaggttCTT
SeqID 548			2376	GGCgagggaggttCTT
SeqID 549			2376	AGG ^m cgagggaggttCTT
SeqID 550			2377	GCGagggaggttCT
SeqID 551			2377	GGCgagggaggtTCT
SeqID 552			2377	AGG ^m cgagggaggtTCT
SeqID 553			2377	GAGg ^m cgagggaggtTCT
SeqID 554			2378	GGCgagggaggtTC
SeqID 555			2378	AGG ^m cgagggagTTC
SeqID 556			2378	GAGg ^m cgagggagTTC
SeqID 557			2378	CGAgg ^m cgagggagTTC
SeqID 558			2379	AGG ^m cgagggagTT
SeqID 559			2379	GAGg ^m cgaggggaGTT

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 560			2379	CGAgg ^m cgagggaGTT
SeqID 561			2379	GCGagg ^m cgagggaGTT
SeqID 562			2380	GAGg ^m cgagggaGT
SeqID 563			2380	CGAgg ^m cgagggaGT
SeqID 564			2380	GCGagg ^m cgagggaGT
SeqID 565			2380	TGCgagg ^m cgagggaGT
SeqID 566			2381	CGAgg ^m cgagggaG
SeqID 567			2381	GCGagg ^m cgaggGAG
SeqID 568			2381	TGCgagg ^m cgaggGAG
SeqID 569			2381	CTG ^m cgagg ^m cgaggGAG
SeqID 570			2382	CGagg ^m cgaggGA
SeqID 571			2382	GCGagg ^m cgaggGA
SeqID 572			2382	TGCgagg ^m cgaggGA
SeqID 573			2382	CTG ^m cgagg ^m cgaggGA
SeqID 574			2382	TCTg ^m cgagg ^m cgaggGA
SeqID 575			2383	TCTg ^m cgagg ^m cgaGGG
SeqID 576			2383	GTCTg ^m cgagg ^m cgaGGG
SeqID 577			2824	GTTccaagaaTAT
SeqID 578			2824	TGTccaagaaTAT
SeqID 579			2825	GTTccaagaaTA
SeqID 580			2825	TGTccaagaATA
SeqID 581			2825	TTGttccaagaATA
SeqID 582			2826	TGTccaagaAT
SeqID 583			2826	TTGttccaagAAT
SeqID 584	x		414	GAGGcatagcagCAGG
SeqID 585			691	GAAccactgaaCAAA
SeqID 586			691	GAACcactgaacAAA
SeqID 587			691	CGaaccactgaaCAAA
SeqID 588			691	CGAAccactgaacAAA
SeqID 589			691	CGAaccactgaaCAAA
SeqID 590			691	CGAAccactgaacaAA

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551 на	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 591			691	CGAAccactgaaCAAA
SeqID 592			692	CGAAccactgaacAA
SeqID 593			692	CGAAccactgaaCAA
SeqID 594			692	CGAaccactgaACAA
SeqID 595			693	CGaaccactgAACA
SeqID 596			693	CGAAccactgaaCA
SeqID 597			693	CGAaccactgAACA
SeqID 598			693	CGAAccactgaACA
SeqID 599			694	CGaaccactgAAC
SeqID 600			694	CGAaccactgAAC
SeqID 601			1264	CCGcagtatggATCG
SeqID 602			1264	CCGCagtatggatCG
SeqID 603			1264	CCGCagtatggaTCG
SeqID 604			1264	CCGcagtatggATCG
SeqID 605			1265	CGCAgtatggaTC
SeqID 606			1265	CGcagtatggATC
SeqID 607			1265	CGCagtatggATC
SeqID 608			1265	CGcagtatgGATC
SeqID 609			1530	GCGTaaagagagGT
SeqID 610			1530	GCgtaaagagAGGT
SeqID 611			1530	GCGtaaagagAGGT
SeqID 612			1530	GCGTaaagagaGGT
SeqID 613			1530	CGCGtaaagagagGT
SeqID 614			1530	CGcgtaaagagAGGT
SeqID 615			1530	CGCGtaaagagaGGT
SeqID 616			1530	CGCgtaaagagAGGT
SeqID 617			1531	GCgtaaagagAGG
SeqID 618			1531	GCGtaaagagAGG
SeqID 619			1531	GCgtaaagaGAGG
SeqID 620			1531	GCGTaaagagaGG
SeqID 621			1551	AGaaggcacagACGG

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551 на	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 622			1551	AGAaggcacagACGG
SeqID 623			1551	AGAAggcacagaCGG
SeqID 624			1551	GAGAaggcacagaCGG
SeqID 625			1551	GAGAaggcacagACGG
SeqID 626			1551	GAGAaggcacagACGG
SeqID 627			1577	GAagtgcacaCGG
SeqID 628			1577	GAagtgcacaCGG
SeqID 629			1577	GAAGtgcacaCGG
SeqID 630			1577	GAAGtgcacACGG
SeqID 631			1577	GCgaagtgcacaCGG
SeqID 632			1577	GCGaagtgcacacGG
SeqID 633			1577	GCGAagtgcacacGG
SeqID 634			1577	GCgaagtgcacACGG
SeqID 635			1577	AGCGaagtgcacacGG
SeqID 636			1577	AG ^m cgaagtgcacACGG
SeqID 637			1577	AG ^m cgaagtgcacaCGG
SeqID 638			1577	AGCGaagtgcacacGG
SeqID 639			1578	CGaagtgcaCACG
SeqID 640			1578	CGAagtgcacACG
SeqID 641			1578	CGaagtgcacACG
SeqID 642			1578	AGCGaagtgcaCACG
SeqID 643			1578	AGCGaagtgcacACG
SeqID 644			1578	AGCGaagtgcacaCG
SeqID 645			1578	AG ^m cgaagtgcaCACG
SeqID 646			1578	AAg ^m cgaagtgcaCACG
SeqID 647			1578	AAGCGaagtgcacaCG
SeqID 648			1578	AAG ^m cgaagtgcaCACG
SeqID 649			1578	AAGCGaagtgcacACG
SeqID 650			1578	AAGCGaagtgcaCACG
SeqID 651			1580	GAag ^m cgaagtgCACA
SeqID 652			1580	GAAG ^m cgaagtgcaCA

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 653			1580	GAAG ^m cgaagtgCACA
SeqID 654			1580	GAAG ^m cgaagtgCACA
SeqID 655			1582	GGtgaag ^m cgaagtGCA
SeqID 656			1582	GGTgaag ^m cgaagtgCA
SeqID 657			1582	GGTgaag ^m cgaagtgCA
SeqID 658			1582	GGtgaag ^m cgaagTGCA
SeqID 659			1583	GGtgaag ^m cgaagTGC
SeqID 660			1583	GGTgaag ^m cgaagtGC
SeqID 661			1583	GGTgaag ^m cgaagtGC
SeqID 662			1583	GGtgaag ^m cgaagTGC
SeqID 663			1583	AGgtgaag ^m cgaagTGC
SeqID 664			1583	AGGtgaag ^m cgaagtGC
SeqID 665			1583	AGGTgaag ^m cgaagtGC
SeqID 666			1583	AGgtgaag ^m cgaagTGC
SeqID 667			1584	AGGTgaag ^m cgaagTG
SeqID 668			1584	AGgtgaag ^m cgaAGTG
SeqID 669			1584	AGGtgaag ^m cgaAGTG
SeqID 670			1584	AGGTgaag ^m cgaagTG
SeqID 671			1585	AGGTgaag ^m cgaagT
SeqID 672			1585	AGgtgaag ^m cgAAGT
SeqID 673			1585	AGGtgaag ^m cgAAGT
SeqID 674			1585	AGGTgaag ^m cgaAGT
SeqID 675			1588	CAGAggtgaagcGA
SeqID 676			1588	CAGaggtgaaGCCA
SeqID 677			1588	CAGaggtgaaGCCA
SeqID 678			670	TAGtaaactgagCCA
SeqID 679			670	TAgtaaactgaGCCA
SeqID 680			670	TAGTaaactgagcCA
SeqID 681			670	TAGtaaactgaGCCA
SeqID 682			670	TAGTaaactgagCCA
SeqID 683			670	CTAgtaaactgagCCA

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция U95551 на	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 684			670	CTagtaaactgaGCCA
SeqID 685			670	CTAGtaaactgagcCA
SeqID 686			671	CTAgtaaactgaGCC
SeqID 687			671	CTagtaaactgAGCC
SeqID 688			671	CTAGtaaactgagCC
SeqID 689			671	CTagtaaactgaGCC
SeqID 690			671	CTAgtaaactgagCC
SeqID 691			674	GCActagtaaactTGA
SeqID 692			674	GCactagtaaaCTGA
SeqID 693			674	GCActagtaaactGA
SeqID 694			674	GCActagtaaaCTGA
SeqID 695			674	GCActagtaaactTGA
SeqID 696			674	GGCactagtaaactTGA
SeqID 697			674	GGcactagtaaaCTGA
SeqID 698			674	GGCActagtaaactGA
SeqID 699			1141	CAA ^m cggggtaaaGGT
SeqID 700			1141	CAa ^m cggggtaaAGGT
SeqID 701			1141	CAACggggtaaagGT
SeqID 702			1141	CAA ^m cggggtaaAGGT
SeqID 703			1141	CAACggggtaaaGGT
SeqID 704			1261	CAGtatggat ^m cgGCA
SeqID 705			1261	CAGtatggat ^m cGGCA
SeqID 706			1261	CAGtatggat ^m cgGCA
SeqID 707			1261	CAGtatggat ^m cggCA
SeqID 708			1265	TTC ^m cgcagtatggATC
SeqID 709			1265	TTc ^m cgcagtatgGATC
SeqID 710			1265	TTCCgcagtatggaTC
SeqID 711			1265	TTC ^m cgcagtatgGATC
SeqID 712			1265	TTCCgcagtatggATC
SeqID 713			1266	TTC ^m cgcagtatgGAT
SeqID 714			1266	TTc ^m cgcagtatGGAT

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 715			1266	TTCCgcagtatggAT
SeqID 716			1266	TTCT ^m cgcagtatGGAT
SeqID 717			1266	TTCCgcagtatgGAT
SeqID 718			1266	GTTC ^m cgcagtatgGAT
SeqID 719			1266	GTtc ^m cgcagtatGGAT
SeqID 720			1266	GTTC ^m cgcagtatggAT
SeqID 721			1267	GTtc ^m cgcagtaTGGA
SeqID 722			1267	GTTC ^m cgcagtatgGA
SeqID 723			1267	GTtc ^m cgcagtatGGA
SeqID 724			1267	GTTC ^m cgcagtatgGA
SeqID 725			1267	AGTtc ^m cgcagtatGGA
SeqID 726			1267	AGTTc ^m cgcagtatgGA
SeqID 727			1267	AGttc ^m cgcagtatGGA
SeqID 728			1267	AGTtc ^m cgcagtatgGA
SeqID 729			1267	AGttc ^m cgcagtatgGA
SeqID 730			1268	AGTtc ^m cgcagtaTGG
SeqID 731			1268	AGttc ^m cgcagtaTGG
SeqID 732			1268	AGTtc ^m cgcagtatGG
SeqID 733			1268	AGttc ^m cgcagtatGG
SeqID 734			1268	GAGttc ^m cgcagtaTGG
SeqID 735			1268	GAGttc ^m cgcagtatGG
SeqID 736			1268	GAGttc ^m cgcagtatGG
SeqID 737			1269	GAGTtc ^m cgcagtaTG
SeqID 738			1269	GAGttc ^m cgcagtATG
SeqID 739			1269	GAGttc ^m cgcagtaTG
SeqID 740			1269	GAGttc ^m cgcagtaTG
SeqID 741			1269	GGAGttc ^m cgcagtaTG
SeqID 742			1269	GGagttc ^m cgcagtATG
SeqID 743			1269	GGAGttc ^m cgcagtaTG
SeqID 744			1269	GGagttc ^m cgcagtaTG
SeqID 745			1525	TAAagagagg ^m cGCC

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 746			1525	TAAagagaggtgCGCC
SeqID 747			1525	TAAAgagaggtg ^m cgCC
SeqID 748			1525	TAAagagaggtgCGCC
SeqID 749			1525	TAAAgagaggtg ^m cGCC
SeqID 750			1526	TAAagagaggtgCGC
SeqID 751			1526	TAAagagaggtGCGC
SeqID 752			1526	TAAagagaggtGCGC
SeqID 753			1526	TAAAgagaggtgCGC
SeqID 754			1526	GTAaagagaggtgCGC
SeqID 755			1526	GTaaagagaggtGCGC
SeqID 756			1527	GTAaagagaggtGCG
SeqID 757			1527	GTaaagagaggTGCG
SeqID 758			1527	GTAaagagaggTGCG
SeqID 759			1527	GTAAagagaggtGCG
SeqID 760			1527	CGtaaagagaggTGCG
SeqID 761			1527	CGTAaagagaggtgCG
SeqID 762			1527	CGTaaagagaggTGCG
SeqID 763			1527	CGTAaagagaggtGCG
SeqID 764			1528	CGTaaagagaggTGC
SeqID 765			1528	CGtaaagagagGTGC
SeqID 766			1528	CGTAaagagaggtGC
SeqID 767			1528	CGTaaagagagGTGC
SeqID 768			1528	CGTAaagagaggTGC
SeqID 769			1528	GCGtaaagagaggTGC
SeqID 770			1528	GCgtaaagagagGTGC
SeqID 771			1528	GCgtaaagagaggTGC
SeqID 772			1528	GCGtaaagagaggtGC
SeqID 773			1529	GCGtaaagagagGTG
SeqID 774			1529	GCgtaaagagaGGTG
SeqID 775			1529	GCGTaaagagaggTG
SeqID 776			1529	GCGtaaagagaGGTG

SEQ ID NO	Мишень HBx	мишень HBsAg	Стартовая позиция на U95551	Последовательность олигонуклеотида
SeqID 777			1529	GCGTaaagagagGTG
SeqID 778			1529	CGCgtaaagagagGTG
SeqID 779			1529	^m cg ^m cgtaaagagaGGTG
SeqID 780			1529	CGCGtaaagagaggTG
SeqID 781			1529	CGCgtaaagagaGGTG
SeqID 782			1529	CGCGtaaagagagGTG
SeqID 783			1552	TGAgaaggcacagACG
SeqID 784			1552	TGagaaggcacaGACG
SeqID 785			1552	TGAGaaggcacagaCG
SeqID 786			1552	TGAgaaggcacaGACG
SeqID 787			1552	TGAGaaggcacagACG
SeqID 788			1690	GCctcaaggt ^m cgGTC
SeqID 789			1690	GCctcaaggt ^m cggTC
SeqID 790			1690	GCctcaaggt ^m cggTC
SeqID 791			1778	ATgcctacagccTCC
SeqID 792			1778	ATGcctacagcctCC
SeqID 793			1778	ATgcctacagcctCC
SeqID 794			1785	ACCAatttatgcCTAC
SeqID 795			1785	ACCAatttatgcCTAC
SeqID 796			1785	ACCAatttatgccTAC
SeqID 797			1785	ACCAatttatgccTAC
SeqID 798			1785	ACcaatttatgcCTAC

Таблица 4: олигомеры LNA с GalNAc2 с конъюгирующей группой, связанной через C6 аминоклипер и расщепляемую с фосфодисложноэфирную связь с олигомером. GalNAc2 конъюгирующая группа также может быть замещена другими GalNA с конъюгирующими группами или стерольными группами. Мотив олигомерной последовательности, на котором основаны данные олигомеры, представляет собой вариант из таблицы 2 и 3.

Заглавные буквы обозначают бета-D-окси LNA, прописные буквы обозначают ДНК, «^mc/^mC» обозначает 5-метилцитозин ДНК/LNA, «s» обозначает

фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В случаях, когда не определено, связь представляет собой фосфодисложноэфирную межнуклеозидную связь.

SEQ ID NO	Дизайн
SeqID 799	5'- GN2-C6 ca G_SA_SA_S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A_SA_SA -3'
SeqID 800	5'- GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A_SA_SA -3'
SeqID 801	5'- GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C_SA_SA -3'
SeqID 802	5'- GN2-C6 ca ^m C_S ^m C_SG_S c _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T_S ^m C_SG -3'
SeqID 803	5'- GN2-C6 ca ^m C_SG_S ^m C_S g _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G_SG_ST -3'
SeqID 804	5'- GN2-C6 ca A_SG_SA_S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C_SG_SG -3'
SeqID 805	5'- GN2-C6 ca G_SA_SG_S a _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C_SG_SG -3'
SeqID 806	5'- GN2-C6 ca G_S ^m C_SG_S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG_SG -3'
SeqID 807	5'- GN2-C6 ca A_SG_S ^m C_S g _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG_SG -3'
SeqID 808	5'- GN2-C6 ca A_SG_S ^m C_S g _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S A_S ^m C_SG -3'
SeqID 809	5'- GN2-C6 ca A_SG_SG_S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C_S g _S a _S a _S g _S T_SG_S ^m C -3'
SeqID 810	5'- GN2-C6 ca A_SG_SG_S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C_S g _S a _S a _S G_ST_SG -3'
SeqID 811	5'- GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A_S ^m C_SA -3'
SeqID 812	5'- GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A_S ^m C -3'
SeqID 813	5'- GN2-C6 ca ^m C_SG_S ^m C_S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T_S ^m C -3'
SeqID 814	5'- GN2-C6 ca G_S ^m C_SG_S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G_SG_ST -3'
SeqID 815	5'- GN2-C6 ca G_S ^m C_SG_S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G_SG -3'
SeqID 816	5'- GN2-C6 ca G_SA_SA_S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG_SG -3'
SeqID 817	5'-GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG -3'
SeqID 818	5'-GN2-C6 ca A_SG_SG_S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C_S g _S a _S A_SG_ST -3'

SEQ ID NO	Дизайн
SeqID 819	5'-GN2-C6 ca G_SA_SA_SC_SC_SA_SC_St_Sg_Sa_Sa_S ^m C_SA_SA_SA-3'
SeqID 820	5'-GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_SA_SC_SC_SA_SC_St_Sg_Sa_Sa_SC_SA_SA_SA-3'
SeqID 821	5'-GN2-C6 ca G_SA_SA_Sg_St_Sg_SC_Sa_SC_Sa_S ^m C_SG_SG-3'
SeqID 822	5'-GN2-C6 ca T_SA_SG_St_Sa_Sa_Sa_SC_St_Sg_Sa_Sg_S ^m C_S ^m C_SA_S3'
SeqID 823	5'-GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_Sa_SC_SC_SA_SC_St_Sg_SA_SA_S ^m C-3'
SeqID 824	5'-GN2-C6 ca ^m C_SG_SA_Sa_SC_SC_SA_SC_St_Sg_SA_SA_S ^m C_SA-3'
SeqID 825	5'-GN2-C6 ca G_S ^m C_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_SA_SG_SG-3'
SeqID 826	5'-GN2-C6 ca A_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S ^m C_Sg_Sa_SA_SG_ST_SG-3'

Перед конъюгацией с GalNAc, олигомеры LNA из таблицы 4 представляют собой AM-C6 са-олигомер, где AM-C6 представляет собой амилинкер, готовый для конъюгации, и са представляет собой расщепляемую фосфодисложноэфирную связь. Данные олигомеры включены посредством ссылки из таблицы 4 в приоритетной заявке GB1408623.5.

Воплощения

Следующие воплощения настоящего изобретения, представленные в виде пронумерованных абзацев, могут быть применены в комбинации с другими воплощениями, описанными в данном документе:

1. Олигомерный конъюгат для применения при лечении вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

a) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

b) компонент-носитель для доставки упомянутого первого олигомера в печень.

2. Олигомерный конъюгат для применения по п. 1, где упомянутый компонент-носитель способен к доставке упомянутого олигомера в печень субъекта, подлежащего лечению посредством введения упомянутого олигомерного конъюгата.

3. Олигомерный конъюгат для применения по п.п. 1 или 2, где упомянутый компонент-носитель способен к доставке упомянутого олигомера к гепатоциту субъекта, подлежащего лечению посредством введения упомянутого олигомерного кандидата.

4. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-3, где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу.

5. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-4, где упомянутый компонент-носитель представляет собой группу, нацеленную на асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R).

6. Олигомерный конъюгат для применения по п.п. 4 или 5, где упомянутая карбогидратная группа или нацеленная на ASGP-R группа выбрана из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них.

7. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-6, где упомянутый компонент-носитель представляет собой кластер GalNAc, содержащий два – четыре терминальных производных галактозы, гидрофильный спейсер, связывающий каждое производное галактозы с группой точки ветвления.

8. Олигомерный конъюгат для применения по п. 7, где производные галактозы представляют собой GalNAc, спейсер представляет собой ПЭГ спейсер и группа точки ветвления содержит пептид с двумя или более аминокислотными группами, такими как дилизин или трилизин.

9. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-8, где упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂.

10. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-9, где упомянутый первый олигомерный участок по меньшей мере на 80% комплементарен последовательности-мишени.

11. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-10, где упомянутый первый олигомерный участок содержит одно или более звено LNA.

12. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-11, где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер.

13. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-12, где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, где каждое крыло независимо

содержит одно или более звено - запертую нуклеиновую кислоту (LNA, от англ. locked nucleic acid).

14. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-13, где упомянутый первый олигомерный участок содержит любой из мотивов: 2-8-2, 3-8-3, 2-8-3, 3-8-2, 2-9-2, 3-9-3, 2-9-3, 3-9-2, 2-10-2, 3-10-3, 3-10-2, 2-10-3, где первое число представляет собой число звеньев LNA в 5' участке крыла LNA, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в 3' участке крыла LNA.

15. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-130, где упомянутый первый олигомерный участок составляет 8-30 нуклеотидов в длину.

16. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-15, где упомянутый первый олигомерный участок составляет 10-20 нуклеотидов в длину.

17. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-16, где упомянутый первый олигомерный участок составляет 10-16 нуклеотидов в длину.

18. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-17, где упомянутый первый олигомерный участок составляет 10-14 нуклеотидов в длину.

19. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-18, где упомянутый первый олигомерный участок связывается с последовательностью-мишенью.

20. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-19, где упомянутый первый олигомерный участок способен ингибировать любой один или более экспрессию, репликацию или трансляцию последовательности-мишени.

21. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-20, где упомянутый первый олигомерный участок способен ингибировать экспрессию последовательности-мишени.

22. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-21, где упомянутая последовательность-мишень представляет собой ген или мРНК.

23. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-22, где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или ее вариант естественного происхождения.

24. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-23, где упомянутая последовательность-мишень представляет собой ген или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или ее вариант естественного происхождения.

25. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-24, где упомянутая последовательность-мишень расположена внутри последовательности, показанной как SEQID No. 1 и/или SEQID No. 2, или последовательности, которая по

меньшей мере на 80% идентична ей, предпочтительно по меньшей мере 85% идентична ей, предпочтительно по меньшей мере на 90% идентична ей, предпочтительно по меньшей мере на 95% идентична ей.

26. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-24, где упомянутая последовательность-мишень расположена внутри последовательности, показанной в виде SEQ ID NO 1 и SEQ ID NO 2.

27. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-26, где упомянутая последовательность-мишень по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична с любой одной или более из HBV генотипов A-H.

28. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-27, где упомянутая последовательность-мишень выбрана из группы, состоящей из любой одной или более позиций:

1264-1278;

1530-1544;

1551-1566;

1577 to 1598;

691-706;

670-684

SEQ ID NO: 3.

29. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-28, где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);

AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);

AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);

CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);

GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);

CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);

CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);

CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)

CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)

CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);

CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834).

30. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-29, где упомянутый первый олигомерный участок основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310)
 AGtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297);
 CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaagGTG (SEQ ID NO 316);
 GAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
 CGAaccactgaaCAA (SEQ ID NO 296);
 CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298);
 CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);
 CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309);
 GAAccactgaaCAAA (SEQ ID NO 585);
 CGAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 588)
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678);

CGAaccactgAAC (SEQ ID NO 600);

AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и

CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597).

где заглавные буквы обозначают звенья LNA, и прописные буквы обозначают звенья ДНК.

31. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-30, где упомянутый олигомерный конъюгат выбран из группы, состоящей из любой одной или более:

- 5'- GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 815)
- 5'- GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST**-3' (SEQ ID NO 814)
- 5'-GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_S**A_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 825)**
- 5'- GN2-C6 ca**A_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_S**A_S^mC_SG**-3' (SEQ ID NO 808)**
- 5'-GN2-C6 ca**A_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_S**A_SG_ST_SG**-3' (SEQ ID NO 826)**
- 5'- GN2-C6 ca**A_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 807)
- 5'- GN2-C6 ca**G_SA_SA_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_S**A_SA_SA**-3' (SEQ ID NO 799)**
- 5'- GN2-C6 ca^m**C_SG_SA_S**a_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_S**A_SA_SA**-3' (SEQ ID NO 800)
- 5'- GN2-C6 ca^m**C_SG_SA_S**a_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_S^m**C_SA_SA**-3' (SEQ ID NO 801)
- 5'- GN2-C6 ca^m**C_S^mC_SG_S**c_Sa_Sg_St_Sa_St_Sg_Sg_Sa_ST_S^m**C_SG**-3' (SEQ ID NO 802)
- 5'- GN2-C6 ca^m**C_SG_S^mC_SG_S**t_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_S**G_SG_ST**-3' (SEQ ID NO 803)
- 5'- GN2-C6 ca**A_SG_SA_S**a_Sg_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_Sg_Sa_S^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 804)
- 5'- GN2-C6 ca**G_SA_SG_S**a_Sa_Sg_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_Sg_Sa_S^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 805)
- 5'- GN2-C6 ca**G_S^mC_SG_S**a_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^m**C_SG_SG**-3' (SEQ ID NO 806)
- 5'- GN2-C6 ca**A_SG_SG_S**t_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_Sa_Sg_S**T_SG_S^mC**-3' (SEQ ID NO 809)
- 5'- GN2-C6 ca**A_SG_SG_S**t_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_Sa_S**G_ST_SG**-3' (SEQ ID NO 810)
- 5'- GN2-C6 ca^m**C_SG_SA_S**a_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_S**A_S^mC_SA**-3' (SEQ ID NO 811)
- 5'- GN2-C6 ca^m**C_SG_SA_S**a_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_S**A_S^mC**-3' (SEQ ID NO 812)

5'- GN2-C6 ca ^m C _S G _S ^m C _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 813)
5'- GN2-C6 caG _S A _S A _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m c _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 816)
5'-GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G-3'	(SEQ ID NO 817)
5'-GN2-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S A _S G _S T-3'	(SEQ ID NO 818)
5'-GN2-C6 caG _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 819)
5'-GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 820)
5'-GN2-C6 caG _S A _S A _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 821)
5'-GN2-C6 caT _S A _S G _S t _S a _S a _S a _S c _S t _S g _S a _S g _S ^m C _S ^m C _S A _S 3'	(SEQ ID NO 822)
5'-GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A _S A _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 823)
5'-GN2-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A _S A _S ^m C _S A-3'	(SEQ ID NO 824)

где заглавные буквы обозначают звенья бета-D-окси-LNA; прописные буквы обозначают звенья ДНК; нижний индекс «s» означает фосфоротиоатную связь; верхний индекс «m» означает звено ДНК или бета-D-окси-LNA, содержащее 5-метилцитозинное основание; GN2-C6 обозначает GalNAc2 компонент-носитель с C6 линкером.

32. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-29, где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13)
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11) и
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12).

33. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-29, где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из одной или более из:

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19) и
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27).

34. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-33, где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

Компонент-носитель – L1 –первый олигомерный участок

где L1 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу; или

где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

первый олигомерный участок – L2 –компонент-носитель

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу.

35. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-34, где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

Компонент-носитель – L1 –первый олигомерный участок

где L1 представляет собой возможный линкер.

36. Олигомерный конъюгат для применения по п. 34 или п. 35, где присутствует упомянутый линкер 1.

37. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-36, где упомянутый компонент-носитель связан, предпочтительно конъюгирован с 5' концом упомянутого олигомера.

38. Олигомерный конъюгат для применения по п.п. 34-37, где линкерная группа или ветвящийся участок представляет собой физиологически лабильную линкерную группу или физиологически лабильный ветвящийся участок или физиологически лабильную связывающую молекулу или физиологически лабильную мостиковую группу.

39. Олигомерный конъюгат для применения по п. 38, где физиологически лабильная линкерная группа представляет собой линкер, чувствительный к нуклеазе.

40. Олигомерный конъюгат для применения по п.п. 38 или 39, где физиологически лабильный линкер в дальнейшем конъюгирован с C6-C12 аминоалкильной группой.

41. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-40, который в дальнейшем содержит второй олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень.

42. Олигомерный конъюгат для применения по п. 41, где каждый из первого олигомерного участка и второго олигомерного участка способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV.

43. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 31 или 42, где каждый из первого олигомерного участка и второго олигомерного участка способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV; где упомянутые целевые участки различаются.

44. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 41 – 43, где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

Компонент-носитель – L1 – первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок

где L1 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок – L3 – компонент-носитель

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

компонент-носитель 1 – L1 – первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок – L3 – компонент-носитель 2

где L1 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой возможный линкер или ветвящийся участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1, L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными

где компонент-носитель 1 и компонент-носитель 2 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

первый олигомерный участок – L1 – компонент-носитель 1 – L2 – второй олигомерный участок

где L1 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

первый олигомерный участок – L1 –компонент-носитель 1 – L2 – второй олигомерный участок - L3 – компонент-носитель 2

где L1 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 могут быть одинаковыми или различными

где компонент-носитель 1 и компонент-носитель 2 могут быть одинаковыми или различными; или

где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

компонент-носитель 1 – L1 – первый олигомерный участок – L2 –компонент-носитель 2 – L3 – второй олигомерный участок - L4 – компонент-носитель 3

где L1 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L3 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1, L2 и L3 могут быть одинаковыми или различными

где компонент-носитель 1, компонент-носитель 2 и компонент-носитель 3 могут быть одинаковыми или различными.

45. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 39-43, где упомянутый олигомерный конъюгат обладает или содержит структуру:

Компонент-носитель – L1 –первый олигомерный участок – L2 – второй олигомерный участок

где L1 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L2 представляет собой возможный линкер или ветвящий участок или связывающую молекулу или мостиковую группу

где L1 и L2 могут быть одинаковыми или различными.

46. Олигомерный конъюгат для применения по п. 45, где присутствует упомянутый линкер 1.

47. Олигомерный конъюгат для применения по п. 45 или п. 46, где присутствует упомянутый линкер 2.

48. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 41-46, где упомянутый компонент-носитель связан, предпочтительно конъюгирован с 5' концом упомянутого олигомера.

49. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 41-48, где каждый из первого олигомерного участка и второго олигомерного участка связан, предпочтительно конъюгирован посредством линкера или ветвящего участка.

50. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 41-49, где каждый и первый олигомерный участок и второй олигомерный участок связаны, предпочтительно конъюгированы за счет физиологически лабильной линкерной группы или физиологически лабильного участка.

51. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-50, где упомянутое вирусное заболевание представляет собой гепатит В или заболевание, ассоциированное с HBV.

52. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-51, где вирусное заболевание ассоциировано с экспрессией или повышенной экспрессией HBx или HBsAg.

53. Олигомерный конъюгат для применения по любому из п.п. 1-52, где упомянутый олигомерный конъюгат вводят подкожно.

54. Композиция для применения при лечении вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомерный конъюгат, как определено в любом из п.п. 1-53 и по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид.

55. Композиция для применения по п. 54, где по меньшей мере один из упомянутых дополнительных отличающихся олигонуклеотидов представляет собой олигомерный конъюгат.

56. Композиция для применения по п. 54 или п. 55, где каждый упомянутый дополнительный отличающийся олигонуклеотид представляет собой олигомерный конъюгат.

57. Композиция для применения по любому из п.п. 54-56, где упомянутый дополнительный отличающийся олигонуклеотид способен модулировать последовательность-мишень в HBV.

58. Композиция для применения по любому из п.п. 54–57, где по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV.

59. Композиция для применения по любому из п.п. 54-58, где по меньшей мере один упомянутый дополнительный отличающийся олигонуклеотид способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV; и где упомянутый по меньшей мере один из дополнительных упомянутых отличающихся олигонуклеотидов способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV отличную от той, на которую нацелен олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1-53.

60. Композиция для применения по любому из п.п. 54–59, где каждый упомянутый дополнительный отличающийся олигонуклеотид способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV.

61. Композиция для применения по любому из п.п. 54–60, где каждый из упомянутых дополнительных отличающихся олигонуклеотидов способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV; и где каждый дополнительный отличающийся олигонуклеотид способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV, отличающуюся от той, на которую нацелен олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1 - 53.

62. Олигомерный конъюгат приемлемый для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

- а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного расстройства; и
- б) компонент-носитель для доставки упомянутого первого олигомера в печень.

63. Олигомерный конъюгат по п. 62, где упомянутый олигомер определен в любом из п.п. 1-53.

64. Композиция, приемлемая для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомерный конъюгат и по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид; где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель для доставки упомянутого первого олигомера в печень.

65. Композиция по п. 64, где упомянутый олигомерный конъюгат представляет собой олигомерный конъюгат, определенный в любом из п.п. 1-53, или любым из п.п. 62-63.

66. Композиция по п. 64 или п. 65, где упомянутый дополнительный отличающийся олигонуклеотид определен в любом из п.п. 62-63.

67. Олигомер, основанный на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834)

который способен модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg HBV для лечения вирусного заболевания.

68. Олигомер по п. 67, где упомянутый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13)
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11) и
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12).

69. Олигомер по п. 67, где олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19) и
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27).

70. Олигомер по любому из п.п. 67-69, где упомянутый олигомер содержит одно или более звено LNA.

71. Олигомер по любому из п.п. 67–70, где упомянутый олигомер представляет собой гзпмер.

72. Олигомер по любому из п.п. 67–71, где упомянутый олигомер содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, где каждое крыло независимо содержит одно или более звеньев LNA.

73. Олигомер по любому из п.п. 67-72, где упомянутый олигомер любой один из мотивов: 2-8-2, 3-8-3, 2-8-3, 3-8-2, 2-9-2, 3-9-3, 2-9-3, 3-9-2, 2-10-2, 3-10-3, 3-10-2, 2-10-3, где первое число представляет собой звенья LNA в участке крыла LNA, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла LNA.

74. Олигомер по любому из п.п. 67-73, где упомянутый первый олигомерный участок составляет в длину 10-18 нуклеотидов.

75. Олигомер по любому из п.п. 67-74, где упомянутый первый олигомерный участок составляет в длину 10-16 нуклеотидов.

76. Олигомер по любому из п.п. 67-75, где упомянутый первый олигомерный участок составляет в длину 10-14 нуклеотидов.

77. Олигомер по любому из п.п. 67-76, основанный на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310)

AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297);
 CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaaGTG (SEQ ID NO 316);
 GAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
 CGAaccactgaaCAA (SEQ ID NO 296);
 CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298);
 CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtcacaCGG (SEQ ID NO 307);
 CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309);
 GAAccactgaaCAA (SEQ ID NO 585);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 588);
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678);
 CGAaccactgAAC (SEQ ID NO 600);
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и
 CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597),

где заглавные буквы обозначают усиливающие аффинность нуклеотидные аналоги, и прописные буквы обозначают звенья ДНК.

78. Олигомер по любому из п.п. 67-77, основанный на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

5'- AM-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG-3' (SEQ ID NO 303)

5'- AM-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 301)

5'-AM-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_SA_SG_SG-3' (SEQ ID NO 618)

5'- AM-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_SA_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 310)

5'-AM-C6 caA_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_SA_SG_ST_SG-3' (SEQ ID NO 668)

5'- AM-C6 ca A_SG_S ^m C_S g _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG_SG -3'	(SEQ ID NO 308)
5'- AM-C6 ca G_SA_SA_S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A_SA_SA -3'	(SEQ ID NO 294)
5'- AM-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A_SA_SA -3'	(SEQ ID NO 295)
5'- AM-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C_SA_SA -3'	(SEQ ID NO 296)
5'- AM-C6 ca ^m C_S ^m C_SG_S c _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T_S ^m C_SG -3'	(SEQ ID NO 299)
5'- AM-C6 ca ^m C_SG_S ^m C_S g _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G_SG_ST -3'	(SEQ ID NO 302)
5'- AM-C6 ca A_SG_SA_S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C_SG_SG -3'	(SEQ ID NO 304)
5'- AM-C6 ca G_SA_SG_S a _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C_SG_SG -3'	(SEQ ID NO 305)
5'- AM-C6 ca G_S ^m C_SG_S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG_SG -3'	(SEQ ID NO 307)
5'- AM-C6 ca A_SG_SG_S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C_S g _S a _S a _S g _S T_SG_S ^m C -3'	(SEQ ID NO315)
5'- AM-C6 ca A_SG_SG_S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C_S g _S a _S a _S G_ST_SG -3'	(SEQ ID NO 316)
5'- AM-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A_S ^m C_SA -3'	(SEQ ID NO 297)
5'- AM-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A_S ^m C -3'	(SEQ ID NO 298)
5'- AM-C6 ca ^m C_SG_S ^m C_S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T_S ^m C -3'	(SEQ ID NO 300)
5'- AM-C6 ca G_SA_SA_S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG_SG -3'	(SEQ ID NO 306)
5'-AM-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG -3'	(SEQ ID NO 309)
5'-AM-C6 ca A_SG_SG_S t _S g _S a _S a _S g _S ^m C_S g _S a _S A_SG_ST -3'	(SEQ ID NO 317)
5'-AM-C6 ca G_SA_SA_S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C_SA_SA_SA -3'	(SEQ ID NO 585)
5'-AM-C6 ca ^m C_SG_SA_SA_S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A_SA_SA -3'	(SEQ ID NO 588)
5'-AM-C6 ca G_SA_SA_S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C_SG_SG -3'	(SEQ ID NO 628)
5'-AM-C6 ca T_SA_SG_S t _S a _S a _S a _S c _S t _S g _S a _S g _S ^m C_S ^m C_SA_S 3'	(SEQ ID NO 678)
5'-AM-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A_SA_S ^m C -3'	(SEQ ID NO 600)
5'-AM-C6 ca ^m C_SG_SA_S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A_SA_S ^m C_SA -3'	(SEQ ID NO 597)

где заглавные буквы обозначают звенья бета-D-окси-LNA; прописные буквы обозначают звенья ДНК; нижний индекс «s» обозначает фосфоротиоатную связь; верхний индекс «m» обозначает звено ДНК или бета-D-окси-LNA, содержащее 5-метилцитозинное основание; AM-C6 представляет собой amino-C6 линкер; где 5' терминальная группа "AM-C6 sa" является возможной.

79. Олигомеры по любому из п.п. 67-78 для применения при медицинском лечении.

80. Олигомеры по любому из п.п. 67-79 для применения при лечении вирусного заболевания.

81. Олигомеры по п. 79 или п. 80, где упомянутый олигомер определен в любом из п.п. 1-53.

82. Олигомеры по п. 79 или п. 81, где упомянутое заболевание определено в любом из п.п. 1-53.

83. Композиция, приемлемая для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид; где упомянутый олигомер содержит по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания.

84. Композиция по п. 83, где упомянутый олигомер представляет собой олигомер по любому из п.п. 67-82.

85. Композиция по п. 83 или п. 84, где упомянутый по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид представляет собой дополнительный отличающийся олигонуклеотид по любому из п.п. 54-61.

86. Способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества олигомерного конъюгата по п. 62 или п. 63 или олигомерного конъюгата по любому из п.п. 1-52.

87. Способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции по любому из п.п. 64-66 или композиции по любому из п.п. 54 - 61 или композиции по любому из п.п. 83-85.

88. Способ лечения вирусного заболевания, упомянутый способ, содержащий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества олигомера по любому из п.п. 67-82.

89. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерный конъюгат по п. 62 или п. 63 или олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1-53; и один или более фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из п.п. 64-66 или композици по любому из п.п. 54-61, или композицию по любому из п.п. 83-85; и один или более фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

91. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомер по любому из п.п. 67 - 82; и один или более фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

Фармацевтическая система, содержащая фармацевтическую композицию по любому из п.п. 89 - 91 и дополнительное фармацевтическое вещество.

92. Способ производства олигомерного конъюгата по любому из п.п. 1-52, содержащий один или более олигомер по любому из п.п. 1-52, содержащий конъюгирование одного или более олигомера, определенного в любом из п.п. 1-53, с компонентом-носителем по любому из п.п. 1-53.

93. Способ производства композиции по любому из п.п. 64-66, содержащий смешивание олигомерного конъюгата по любому из п.п. 1-53 с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем, солью или адъювантом.

94. Способ производства композиции по п. 91, содержащий смешивание олигомера по любому из п.п. 67-82 с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем, солью или адъювантом.

95. Изобретение по любому из п.п. 1-93, где олигомер или олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число модифицированных нуклеотидов в участке крыла, предпочтительно по меньшей мере один, представляющий собой звено LNA, предпочтительно все представляющие собой звено LNA, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число модифицированных нуклеотидов в участке крыла, предпочтительно по меньшей мере один, представляющий собой звено LNA, предпочтительно все, представляющие собой звено LNA.

96. Олигомерный конъюгат, по существу определенный в данном документе, и со ссылкой на примеры.

97. Композиция, по существу определенная в данном документе и со ссылкой на примеры.

98. Олигомер, по существу определенный в данном документе и со ссылкой на примеры.

99. Способ, по существу определенный в данном документе и со ссылкой на примеры.

Конкретные воплощения

Настоящее изобретение относится к олигомерному конъюгату для применения при лечении вирусного заболевания. Олигомерный конъюгат содержит:

- a) олигомер, способный модулировать последовательность-мишень в HBx или HBsAg вируса гепатита В (HBV) для лечения упомянутого вирусного заболевания; и
- b) компонент-носитель, конъюгированный с упомянутым олигомером.

Предпочтительно компонент-носитель служит для доставки упомянутого первого олигомера в печень.

Предпочтительные аспекты для конкретных воплощений настоящего изобретения в настоящем приведены.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат для применения при лечении вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

- a) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень в вирусе гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и
- b) компонент-носитель;

где упомянутый первый олигомерный участок составляет в длину 8-16 нуклеотидов;
 где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звеньев LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит кластер GalNAc или GalNAc₂; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат, приемлемый для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель

где упомянутый первый олигомерный участок составляет в длину 8-16 нуклеотидов;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит кластер GalNAc или GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает композицию, приемлемую для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомерный конъюгат и по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид; где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень в вирусе гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного расстройства; и

б) компонент-носитель

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 8-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетил-галактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит кластер GalNAc или GalNAc₂; предпочтительно компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующей HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат для применения при лечении вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 8-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звеньев LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамин или кластер любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит кластер GalNAc или GalNAc₂; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834).

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат, приемлемый для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый олигомерный участок составляет 8-16 олигонуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом,

предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит кластер GalNAc или GalNAc₂; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834).

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает композицию, приемлемую для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомерный конъюгат и по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид; где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного расстройства; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 8-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звеньев LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит GalNAc или кластер GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);

AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);

AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);

CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);

GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);

CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);

CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);

CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834).

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат для применения при лечении вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит GalNAc или кластер GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где олигомерный конъюгат содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат, приемлемый для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один олигомерный участок способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит GalNAc или кластер GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть или мРНК, кодирующей HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает композицию, приемлемую для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомерный конъюгат и по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид; где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит GalNAc или кластер GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат для применения при лечении вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-

дезоксирибонуклеотидный гэл, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит GalNAc или кластер GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8);
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9);
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15);
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834);

где олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомерный конъюгат, приемлемый для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит GalNAc или кластер GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);

GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);

AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);

AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);

AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834);

где олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает композицию, приемлемую для лечения вирусного заболевания, где упомянутая композиция содержит олигомерный конъюгат и по меньшей мере один дополнительный отличающийся олигонуклеотид; где упомянутый олигомерный конъюгат содержит:

а) по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

б) компонент-носитель;

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый компонент-носитель представляет собой карбогидратную конъюгирующую группу, предпочтительно упомянутый компонент-носитель выбран из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноилгалактозамина или кластера любого одного или более из них; предпочтительно упомянутый компонент-носитель содержит GalNAc или кластер GalNAc; предпочтительно упомянутый компонент-носитель представляет собой GalNAc₂;

где упомянутая последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx или HBsAg или его вариант естественного происхождения;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8);
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9);
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15);
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834);

где олигомерный компонент олигомерного конъюгата содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число

нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомер для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомер содержит по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания; и

где упомянутый первый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звеньев LNA;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834);

где олигомер содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число нуклеотидов в гзп участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает олигомер, приемлемый для лечения вирусного заболевания, где упомянутый олигомер содержит по меньшей мере один первый олигомерный участок, способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения упомянутого вирусного заболевания, и где упомянутый первый олигомерный участок составляет 12-16 нуклеотидов в длину;

где упомянутый первый олигомерный участок представляет собой гзпмер, предпочтительно где упомянутый первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гзп, фланкированный с каждой стороны крылом, предпочтительно где каждое крыло независимо содержит одно или более звено LNA;

где упомянутый первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и

TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834;

где олигомер содержит любой один из мотивов: 3-10-3, 3-10-2, 3-9-3, 3-9-2, 3-8-3, 3-8-2, где первое число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла, второе число представляет собой число нуклеотидов в гпз участке, и третье число представляет собой число звеньев LNA в участке крыла.

Примеры

Материалы и методы

Детекция HBsAg и HBeAg

Сывороточный уровень HBsAg и HBeAg определяли в сыворотке инфицированных AAV-HBV мышей при помощи HBsAg хемолюминисцентного иммуноанализа (CLIA) и HBeAg кита CLIA (Autobio diagnostics Co. Ltd., Zhengzhou, China, Cat. no. CL0310-2 и CL0312-2 соответственно), согласно протоколу производителя. Вкратце, 50 мкл сыворотки переносили в соответствующий микропланшет, покрытый антителами, и добавляли 50 мкл реагента конъюгата фермента. Планшет инкубировали в течение 60 мин на шейкере при комнатной температуре перед тем, как все лунки промывали 6 раз буфером для промывки при помощи автоматического вошера. К каждой лунке добавляли 25 мкл субстрата А и затем 25 мкл субстрата В. Планшет инкубировали в течение 10 мин при КТ (комнатной температуре) перед измерением люминисценции при помощи ридера люминисценции Envision. HBsAg дана в виде единицы МЕ/мл; где 1 нг HBsAg = 1,14 МЕ. HBeAg дана в виде единицы ТЕ/мл сыворотки.

Экстракция ДНК HBV и количественная ПЦР (qPCR)

Первично сыворотку мыши разбавляли с фактором разведения 10 (1:10) фосфатно-буферным солевым раствором (PBS). ДНК экстрагировали при помощи робота MagNA Pure 96 (Roche). 50 мкл разбавленной сыворотки смешивали в рабочем картридже с 200 мкл внешнего лизисного буфера MagNA Pure 96 (Roche, Cat. no. 06374913001) и инкубировали в течение 10 минут. Затем ДНК экстрагировали при помощи «MagNA Pure 96 DNA and Viral Nucleic Acid Small Volume Kit» (Roche, Cat. no. 06543588001) и протокола «Viral NA Plasma SV external lysis 2.0». Элюирующий объем ДНК составил 50 мкл.

Количественную оценку экстрагированной ДНК HBV выполняли при помощи Taqman qPCR machine (ViiA7, life technologies). Каждый образец ДНК тестировали в дубликate в ходе ПЦР. 5 мкл образца ДНК добавляли к 15 мкл ПЦР-смеси, содержащей 10 мкл TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, Cat. no. 4369016), 0,5 мкл PrimeTime XL qPCR Primer/Probe (IDT) и 4,5 мкл дистиллированной воды в 384 луночном планшете и ПУР проводили при следующих

условиях: UDG-инкубация (2 мин, 50°C), активация фермента (10 мин, 95°C) и ПЦР (40 циклов: 15 сек, 95° для денатурации и 1 мин, 60°C для отжига и удлинения). Число копий ДНК вычисляли исходя из значений C_t на основании стандартной кривой для плазмидной ДНК HBV при помощи программного обеспечения ViiA7.

Последовательности TaqMan праймеров и проб (IDT):

Прямой праймер на кор (F3_core): CTG TGC CTT GGG TGG CTT T

Обратный праймер (R3_core): AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA

Taqman проба (P3_core): 56-FAM/AGC TCC AAA /ZEN/TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G/3IABkFQ

In vitro анализ тканеспецифичного расщепления линкера

FAM-меченные олигомеры с физиологически лабильным линкером, подлежащие тестированию (например, ДНК фосфодисложноэфирный линкер (PO линкер)) подвергали расщеплению *in vitro* при помощи гомогенатов соответствующих тканей (например, печень или почки) и сыворотки.

Образцы тканей и сыворотки собирали от приемлемых животных (например, мышь, обезьяна, свинья или крыса) и гомогенизировали в буфере для гомогенизации (0,5% Igepal CA-630, 25 mM Трис pH 8,0, 100 mM NaCl, pH 8,0 (подведенного 1 N NaOH). Тканевые гомогенаты и сыворотку обогащали олигомером до концентрации 200 мкг/г ткани. Образцы инкубировали в течение 24 часов при 37°C, и затем образцы экстрагировали при помощи фенол-хлороформа. Растворы подвергали анионообменной ВЭЖХ на Dionex Ultimate 3000 при помощи Dionex DNАрас p-100 колонки и градиента, варьирующего от 10 mM до 1 M перхлората натрия при pH 7,5. Содержание расщепленного и не расщепленного олигомера определяли относительно стандарта при помощи как флуоресцентного детектора при 615 нм, так и УФ детектора при 260 нм.

Анализ расщепления нуклеазой S1

FAM-меченные олигомеры с линкерами, чувствительными к нуклеазе S1, (например, ДНК фосфодисложноэфирным линкером (PO линкер)) подвергали расщеплению *in vitro* в экстракте нуклеазы S1 или сыворотке.

100 мкМ олигомер подвергали расщеплению *in vitro* нуклеазой S1 в нуклеазном буфере (60 ед/100 мкл) в течение 20 и 120 минут. Ферментативную активность останавливали посредством добавления ЭДТА к буферному раствору. Растворы подвергали анионообменной ВЭЖХ на Dionex Ultimate 3000 при помощи Dionex DNАрас p-100 колонки и градиента, варьирующего от 10 mM до 1 M перхлората натрия при pH 7,5. Содержание расщепленного и не расщепленного

олигомера определяли относительно стандарта при помощи как флуоресцентного детектора при 615 нм, так и УФ детектора при 260 нм.

Пример 1

Конструкция конъюгатов

Олигонуклеотиды синтезировали на уридиновых универсальных подложках или подложке UnyLinker от Kinovate при помощи фосфорамидитного метода на синтезаторе ДНК/РНК MerMade12 или OligoMaker при масштабе 4 мкмоль. В конце синтеза олигонуклеотиды отщепляли от твердой подложки при помощи водного аммиака в течение 1-2 часов при комнатной температуре и в дальнейшем депротектировали в течение 16 часов при 65°C. Олигонуклеотиды очищали при помощи обратно-фазовой ВЭЖХ (RP-HPLC) и характеризовали посредством ВЭЖХ, и молекулярные массы в дальнейшем подтверждали посредством ESI-MS (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением). Подробнее см. ниже.

Удлинение олигонуклеотида

Соединение β -цианоэтил-фосфорамидитов (DNA-A(Bz), DNA- G(ibu), DNA-C(Bz), DNA-T, LNA-5-метил-C(Bz), LNA-A(Bz), LNA-G(dmf), LNA-T или аминок-6 линкер) проводили при помощи раствора 0,1 М 5'-О-DMT-защищенного фосфорамидита в ацетонитриле и DCI (4,5-дицианоимидazole) в ацетонитриле (0,25 М) в качестве активатора. Тиолирование для введения фосфотиоатных связей выполняли при помощи гидроксида ксантана (0,01 М в ацетонитрил/пиридин 9:1). Фосфодисложноэфирные связи вводили при помощи 0,02 М йодина в ТГФ/пиридин/вода 7:2:1. Остальные реагенты представляли собой таковые, обычно применяемые для синтеза олигонуклеотидов. Для конъюгирования после твердофазного синтеза применяли коммерчески доступный C6 аминок-6 линкер фосфорамидит в последнем цикле твердофазного синтеза и после депротектирования и отщепления от твердой подложки, изолировали аминок-6 связанный депротектированный олигонуклеотид. Конъюгат вводили через активацию карбоновой кислоты и последующую реакцию с амином на 5'-конце олигонуклеотида при помощи способов стандартного синтеза.

Очистка посредством ОФ-ВЭЖХ:

Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ОФ-ВЭЖХ на Phenomenex Jupiter C18 10 μ 150x10 мм колонке. 0,1 М ацетат аммония pH 8 и ацетонитрил применяли в качестве буферов при скорости тока 5 мл/мин. Собранные фракции лиофилизировали для получения очищенного соединения, обычно в виде белого твердого вещества.

Сокращения:

DCI:	4,5-дицианоимидазол
ДХМ:	Дихлорметан
ДМФ:	Диметилформаид
DMT:	4,4'-диметокситритил
ТГФ:	Тетрагидрофуран
Bz:	Бензоил
Ibu:	Изобутирил

ОФ-ВЭЖХ: обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

Пример 2

Анализ эффективности *in vitro*

Введение

HbsAg анализ, выполненный в следующих исследованиях, является стандартным методом. Он измеряет количество образующегося вируса. Таким образом, он измеряет снижение вируса за счет олигомеров или олигомерных конъюгатов, нацеленных на HBx или HBsAg. Кроме того, олигомеры или олигомерные конъюгаты, которые нацелены на транскрипт HBx также будут нацелены на транскрипт HbsAg (см. также столбец 3 и 4 в таблице результатов).

Клеточные линии

HepG2.2.15 клетки культивировали в DMEM+Glutamax-I среде (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen) и G418 (Invitrogen) в конечной концентрации 200 мг/л и поддерживали при 5% CO₂ при 37°C.

HBsAg анализ

HepG2.2.15 клетки (клеточная линия, постоянно экспрессирующая HBV) засевали в дубликатах в белые 96-луночные планшеты при $1,5 \times 10^4$ клеток/лунку. Клетки обрабатывали отдельными концентрациями олигомеров или сериями трехкратных серийных разведений соединений в ДМСО. Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 1%, и ДМСО применяли в качестве контроля.

Кит для HBsAg хемилюминисцентного анализа (CLIA) (Autobio Diagnostics Co., Zhengzhou, China) применяли для полуколичественного измерения уровней секретируемых HBV-антигенов. Для детекции применяли 50 мкл/лунку супернатанта культуры, и процедуру проводили согласно инструкции производителя. Цитотоксичность измеряли при помощи CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, USA, Cat# G7571). При помощи E-WorkBook Suite (ID Business Solutions Ltd., Guildford, UK) получали кривые дозовой зависимости и экстраполировали значения IC₅₀ и CC₅₀.

IC₅₀ и CC₅₀ определяют как концентрацию соединения (или log разведения кондиционированной среды), при котором секреция и цитотоксичность (IC₅₀) и (CC₅₀), HBsAg соответственно снижены на 50% по сравнению с контролем. Данные могут быть представлены в виде значения EC₅₀ для олигомера, в случае тестирования в диапазоне концентраций, или в качестве абсолютного уровня HBsAg в супернатанте в виде процента уровней HBsAg в контрольных образцах без лекарственного средства, в случае тестирования с единственной концентрацией.

Результаты обработки отдельными концентрациями

Всего 290 олигомеров без конъюгата скринировали в анализе эффективности *in vitro* при помощи единственной дозы 25 мкМ олигомера. Секрецию HBV антигена (HBsAg) измеряли после 13 дней. Таблица 5 ниже показывает результаты скрининга. Олигомеры SEQ ID NO 294 - SEQ ID NO 318 все снижали активность HBsAg до менее 40% от контроля. Олигомер SEQ ID NO 584 соответствует олигомеру, раскрытому как SEQ ID NO 16 в US 8,598,334.

Дополнительные 213 олигомеров скринировали в анализе эффективности *in vitro* при помощи единственной дозы 25 мкМ олигомера. Результаты приведены на Фигуре 5а.

Таблица 5: активность HBsAg при 25 мкМ олигомера как % контроля

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 294		X	691	GAAccactgaacAAA	22,07	2,28
SeqID 295		X	691	CGAaccactgaacAAA	18,38	2,08
SeqID 296		X	692	CGAaccactgaaCAA	10,28	0,83
SeqID 297		X	693	CGAaccactgaACA	14,74	1,99
SeqID 298		X	694	CGAaccactgaAC	15,68	1,09
SeqID 299	x		126 4	CCGcagtatggaTCG	38,83	4,40
SeqID 300	x		126 5	CGCagtatggaTC	26,86	2,15
SeqID 301	x		153 0	GCGtaaagagaGGT	34,38	1,52

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m c - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 302	x		1530	CGCgtaaagagaGGT	38,30	6,35
SeqID 303	x		1531	GCGtaaagagaGG	37,42	3,29
SeqID 304	x		1551	AGAaggcacagaCGG	25,28	1,62
SeqID 305	x		1551	GAGaaggcacagaCGG	25,02	1,51
SeqID 306	x		1577	GAAgtgcaca ^m cGG	14,81	3,11
SeqID 307	x		1577	GCGaagtgcacaCGG	21,88	2,55
SeqID 308	x		1577	AGCgaagtgcacaCGG	16,33	2,31
SeqID 309	x		1578	CGAagtgcacaCG	25,64	2,12
SeqID	x		157	AGCgaagtgcacACG	23,45	1,99

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
310			8			
SeqID 311	x		1578	AAGm ^c gaagtgacACG	31,48	2,85
SeqID 312	x		1580	GAAg ^m cgaagtgACA	35,14	0,93
SeqID 313	x		1582	GGTgaag ^m cgaagtGCA	38,27	2,92
SeqID 314	x		1583	GGTgaag ^m cgaagTGC	30,58	4,73
SeqID 315	x		1583	AGGtgaag ^m cgaagTGC	15,21	1,90
SeqID 316	x		1584	AGGtgaag ^m cgaagGTG	13,27	0,84
SeqID 317	x		1585	AGGtgaag ^m cgaAGT	13,29	0,75
SeqID 318	x		1588	CAGaggtgaagCGA	32,61	2,06

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^м с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 319		X	201	AAAacc ^м cgccTGT	72,50	5,31
SeqID 320		X	202	AAAacc ^м cgccTG	69,30	7,61
SeqID 321		X	245	ACGagtctagacTCT	99,91	3,04
SeqID 322		X	245	CACgagtctagacTCT	88,47	3,67
SeqID 323		X	246	ACGagtctagaCTC	96,60	5,49
SeqID 324		X	246	CACgagtctagaCTC	94,04	2,94
SeqID 325		X	246	CCA ^м cgagtctagaCTC	75,51	2,45
SeqID 326		X	247	ACGagtctagaCT	75,87	2,71
SeqID		X	247	CACgagtctagACT	85,96	5,46

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
327						
SeqID 328		X	247	CCA ^m cgagtctagACT	65,26	8,04
SeqID 329		X	247	ACCa ^m cgagtctagACT	73,80	4,94
SeqID 330		X	248	ACgagtctagAC	92,49	5,72
SeqID 331		X	248	CACgagtctagAC	83,99	4,30
SeqID 332		X	248	CCA ^m cgagtctaGAC	72,31	5,85
SeqID 333		X	248	ACCa ^m cgagtctaGAC	69,87	4,09
SeqID 334		X	248	CACCa ^m cgagtctaGAC	74,68	5,33
SeqID 335		X	249	ACCa ^m cgagtctAGA	78,52	3,55

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 336		X	249	CACca ^m cgagtctAGA	78,82	0,55
SeqID 337		X	249	CCAcca ^m cgagtctAGA	70,68	10,64
SeqID 338		X	250	CCAcca ^m cgagtcTAG	72,06	4,76
SeqID 339		X	250	TCCacca ^m cgagtcTAG	96,44	19,49
SeqID 340		X	251	CCAcca ^m cgagtCTA	62,36	3,29
SeqID 341		X	251	TCCacca ^m cgagtCTA	74,38	12,81
SeqID 342		X	251	GTCcacca ^m cgagtCTA	66,96	8,93
SeqID 343		X	252	TCCacca ^m cgagTCT	88,72	6,91
SeqID		X	252	GTCcacca ^m cgagTCT	81,54	3,34

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
344						
SeqID 345		X	252	AGTccacca ^m cgagTCT	73,05	5,43
SeqID 346		X	253	GTCcacca ^m cgaGTC	86,41	4,93
SeqID 347		X	253	AGTccacca ^m cgaGTC	68,79	2,19
SeqID 348		X	253	AAGtccacca ^m cgaGTC	55,97	4,51
SeqID 349		X	254	AGTccacca ^m cgAGT	74,01	6,04
SeqID 350		X	254	AAGtccacca ^m cgAGT	64,64	2,31
SeqID 351		X	254	GAAgtccacca ^m cgAGT	71,86	2,47
SeqID 352		X	255	AAGtccacca ^m cgAG	74,30	9,08

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 353		X	255	GAAgtccacca ^m cgAG	72,50	1,71
SeqID 354		X	255	AGAgtccacca ^m cgAG	70,48	1,43
SeqID 355		X	256	AGAgtccaccaCGA	60,35	2,15
SeqID 356		X	256	GAGaagtccaccaCGA	50,28	3,88
SeqID 357		X	257	GAGaagtccaccACG	67,82	4,14
SeqID 358		X	257	AGAgagtccaccACG	67,76	2,44
SeqID 359		X	258	GAGagaagtccacCAC	62,90	3,23
SeqID 360		X	259	GAGagaagtccaCCA	74,92	3,15
SeqID		X	259	TGAgagaagtccaCCA	73,90	3,92

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
361						
SeqID 362		X	260	GAGagaagtccACC	87,37	7,72
SeqID 363		X	260	TGAgagaagtccACC	65,36	4,30
SeqID 364		X	261	TGAgagaagtcCAC	109,45	11,99
SeqID 365		X	384	AAAa ^m cgcmcgcaGA	70,63	10,93
SeqID 366		X	384	TAAaa ^m cgcmcgAGAG	76,98	11,99
SeqID 367		X	384	ATAaaa ^m cgcmcgAGAG	67,24	7,92
SeqID 368		X	384	GATAaaa ^m cgcmcgAGAG	35,91	1,17
SeqID 369		X	385	ATAaaa ^m cgcmcgCAG	80,52	2,79

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 370		X	385	GATaaaa ^m cgc ^m cgCAG	57,46	3,54
SeqID 371		X	385	TGAtaaaa ^m cgc ^m cgCAG	62,20	3,88
SeqID 372		X	386	ATAaaa ^m cgc ^m cgCA	82,52	1,41
SeqID 373		X	386	GATaaaa ^m cgc ^m cGCA	58,35	1,00
SeqID 374		X	386	TGAtaaaa ^m cgc ^m cGCA	46,17	4,23
SeqID 375		X	386	ATGataaaa ^m cgc ^m cGCA	42,47	2,86
SeqID 376		X	387	ATaaaa ^m cgc ^m cGC	86,96	6,36
SeqID 377		X	387	GATaaaa ^m cgc ^m cGC	61,13	4,90
SeqID		X	387	TGAtaaaa ^m cgcCGC	55,76	4,38

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
378						
SeqID 379		X	387	ATGataaaa ^m cgCGC	35,38	4,12
SeqID 380		X	388	GAtaaaa ^m cgCG	71,71	3,20
SeqID 381		X	388	TGAtaaaa ^m cgCG	56,48	9,26
SeqID 382		X	388	ATGataaaa ^m cgCCG	64,46	2,93
SeqID 383		X	389	TGataaaa ^m cgCC	87,42	18,65
SeqID 384		X	389	ATGataaaa ^m cgCC	53,02	0,62
SeqID 385		X	390	ATgataaaa ^m cGC	103,50	4,41
SeqID 386		X	411	TAGcagcaggaTG	47,43	1,27

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 387		X	411	ATAgcagcaggATG	59,29	9,28
SeqID 388		X	411	CATagcagcaggATG	52,52	5,05
SeqID 389		X	411	GCAtagcagcaggATG	40,12	5,45
SeqID 390		X	412	GCAtagcagcagGAT	33,12	2,79
SeqID 391		X	412	GGCatagcagcagGAT	34,61	1,30
SeqID 392		X	414	GAGgcatagcagcAGG	57,92	6,48
SeqID 393		X	415	TGAggcatagcagCAG	44,07	1,35
SeqID 394		X	416	TGAggcatagcaGCA	59,87	0,84
SeqID		X	416	ATGaggcatagcaGCA	57,12	5,36

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
395						
SeqID 396		X	417	TGAggcatagcAGC	60,89	4,54
SeqID 397		X	417	ATGaggcatagcAGC	53,18	3,00
SeqID 398		X	417	GATgaggcatagcAGC	35,17	4,19
SeqID 399		X	418	GATgaggcatagCAG	51,50	4,39
SeqID 400		X	418	AGAtgaggcatagCAG	30,80	2,00
SeqID 401		X	419	GATgaggcataGCA	56,86	2,93
SeqID 402		X	419	AGAtgaggcataGCA	26,45	3,15
SeqID 403		X	419	AAGatgaggcataGCA	42,05	1,52

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 404		X	422	AAGaagatgaggcATA	50,42	4,13
SeqID 405		X	423	AAGaagatgaggCAT	47,84	4,75
SeqID 406		X	601	TGGgatgggaatACA	127,91	11,95
SeqID 407		X	601	ATGggatgggaatACA	104,41	6,06
SeqID 408		X	602	TGGgatgggaaTAC	97,86	33,35
SeqID 409		X	602	ATGggatgggaaTAC	100,98	11,30
SeqID 410		X	602	GATgggatgggaaTAC	80,86	4,66
SeqID 411		X	603	ATGggatgggaATA	101,56	17,94
SeqID		X	603	GATgggatgggaATA	95,71	10,78

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^м с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
412						
SeqID 413		X	604	GATgggatgggAAT	136,89	7,88
SeqID 414		X	691	AACcactgaacAAA	56,01	3,86
SeqID 415		X	695	CGaaccactgAA	67,83	3,12
SeqID 416		X	708	GGGgggaaagccCT	61,65	34,06
SeqID 417		X	708	TGGgggaaagcCCT	166,53	7,16
SeqID 418		X	1142	GCAa ^м cggggtaaAGG	99,66	2,38
SeqID 419		X	1143	GCAa ^м cggggtaAAG	128,31	18,17
SeqID 420		X	1144	GCAa ^м cggggtaAA	142,61	5,42

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m c - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 421		X	1176	AGCaaacacttgGCA	81,61	3,37
SeqID 422		X	1176	CAGcaaacacttgGCA	59,14	4,84
SeqID 423		X	1177	CAGcaaacacttGGC	47,64	0,61
SeqID 424		X	1177	TCAgcaaacacttGGC	28,43	2,09
SeqID 425		X	1178	TCAgcaaacactTGG	53,37	9,79
SeqID 426	x		1264	GCAgtatggatCG	51,14	8,21
SeqID 427	x		1264	CGCagtatggaTCG	45,10	12,21
SeqID 428	x		1264	TCCgcagtatggaTCG	40,99	6,50
SeqID	x		126	CCGcagtatggATC	144,18	11,10

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
429			5			
SeqID 430	x		126 5	TCCgcagtatggATC	74,40	9,23
SeqID 431	x		126 6	CGcagtatggAT	77,64	7,37
SeqID 432	x		126 6	CCGcagtatggAT	86,57	3,84
SeqID 433	x		126 6	TCCgcagtatgGAT	86,85	16,10
SeqID 434	x		126 7	TCCgcagtatgGA	90,43	0,25
SeqID 435	x		126 9	TTc ^m cgcagtaTG	70,69	5,10
SeqID 436	x		153 0	CGTaaagagagGT	65,75	2,97
SeqID 437	x		153 0	CCG ^m cgtaaagagaGGT	62,74	2,15

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 438	x		1531	CGtaaagagaGG	73,84	4,24
SeqID 439	x		1531	CGCgtaaagagAGG	93,28	8,65
SeqID 440	x		1531	CCG ^m cgtaaagagAGG	64,33	0,96
SeqID 441	x		1532	CGCgtaaagagAG	92,93	7,76
SeqID 442	x		1532	CCG ^m cgtaaagaGAG	46,68	2,09
SeqID 443	x		1533	CG ^m cgtaaagaGA	96,70	11,51
SeqID 444	x		1533	CCG ^m cgtaaagaGA	63,96	2,03
SeqID 445	x		1534	CCg ^m cgtaaagAG	60,43	4,10
SeqID	x		154	GGCacaga ^m cgggGAG	105,39	4,49

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
446			7			
SeqID 447	x		154 7	AGGcacaga ^m cgggGAG	65,54	1,27
SeqID 448	x		154 8	GGCacaga ^m cggGGA	114,17	2,09
SeqID 449	x		154 8	AGGcacaga ^m cggGGA	63,67	1,22
SeqID 450	x		154 8	AAGgcacaga ^m cggGGA	52,62	1,97
SeqID 451	x		154 9	AGGcacaga ^m cgGGG	117,50	7,77
SeqID 452	x		154 9	AAGgcacaga ^m cgGGG	105,77	3,94
SeqID 453	x		154 9	GAAGgcacaga ^m cgGGG	109,39	7,50
SeqID 454	x		155 0	AGAaggcacaga ^m cGGG	60,92	7,17

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 455	x		1552	GAGaaggcacagACG	43,34	2,63
SeqID 456	x		1577	CGAagtgcacaCGG	35,27	4,48
SeqID 457	x		1578	GCGaagtgcacACG	49,25	1,43
SeqID 458	x		1579	GCGaagtgcacAC	65,82	7,11
SeqID 459	x		1579	AGCgaagtgcacAC	64,47	2,76
SeqID 460	x		1579	AAG ^m cgaagtgcacAC	42,82	5,42
SeqID 461	x		1579	GAAg ^m cgaagtgcacAC	37,15	4,92
SeqID 462	x		1580	AGCgaagtgcacCA	59,26	7,36
SeqID	x		158	AAG ^m cgaagtgcACA	56,58	1,80

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
463			0			
SeqID 464	x		1580	TGAag ^m cgaagtgcACA	58,81	5,72
SeqID 465	x		1581	AAG ^m cgaagtgcAC	61,08	10,94
SeqID 466	x		1581	GAAg ^m cgaagtgcAC	87,45	24,12
SeqID 467	x		1581	TGAag ^m cgaagtgcAC	70,27	2,31
SeqID 468	x		1581	GTGaag ^m cgaagtgcAC	91,50	6,40
SeqID 469	x		1582	AAG ^m cgaagtgcA	75,07	12,27
SeqID 470	x		1582	GAAg ^m cgaagtgcA	52,66	2,00
SeqID 471	x		1582	TGAag ^m cgaagtGCA	55,33	5,23

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 472	x		158 2	GTGaag ^m cgaagtGCA	45,56	1,33
SeqID 473	x		158 3	TGAag ^m cgaagtGC	47,33	2,27
SeqID 474	x		158 3	GTGaag ^m cgaagTGC	48,90	0,54
SeqID 475	x		158 4	GTGaag ^m cgaagTG	44,41	3,30
SeqID 476	x		158 4	GGTgaag ^m cgaaGTG	39,79	2,48
SeqID 477	x		158 4	GAGgtgaag ^m cgaaGTG	45,00	0,65
SeqID 478	x		158 5	GTgaag ^m cgaaGT	62,45	5,15
SeqID 479	x		158 5	GGTgaag ^m cgaaGT	43,08	2,85
SeqID	x		158	GAGgtgaag ^m cgaAGT	55,57	2,43

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
480			5			
SeqID 481	x		158 5	AGAggtgaag ^m cgaAGT	39,17	2,82
SeqID 482	x		158 6	AGAggtgaag ^m cgAAG	41,25	0,88
SeqID 483	x		158 6	CAGaggtgaag ^m cgAAG	53,21	3,02
SeqID 484	x		158 7	AGAggtgaag ^m cGAA	38,81	4,56
SeqID 485	x		158 7	CAGaggtgaag ^m cGAA	42,07	2,56
SeqID 486	x		158 7	GCAgaggtgaag ^m cGAA	56,89	8,91
SeqID 487	x		158 8	GCAgaggtgaagCGA	53,71	4,36
SeqID 488	x		158 8	TGCagaggtgaagCGA	70,80	5,16

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 489	x		1589	TGCagaggtgaaGCG	92,30	7,94
SeqID 490	x		1589	GTGcagaggtgaaGCG	70,51	10,18
SeqID 491	x		1590	CGTgcagaggtgaAGC	130,05	13,54
SeqID 492	x		1591	CGTgcagaggtgAAG	91,47	26,28
SeqID 493	x		1591	ACGtgcagaggtgAAG	90,23	8,21
SeqID 494	x		1592	CGTgcagaggtGAA	64,85	22,74
SeqID 495	x		1592	ACGtgcagaggtGAA	58,06	4,58
SeqID 496	x		1593	CGTgcagaggtGA	81,44	11,66
SeqID	x		159	ACGtgcagaggTGA	50,58	6,38

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
497			3			
SeqID 498	x		1616	CGTtca ^m cgggtgGT	54,29	3,89
SeqID 499	x		1690	CTCaaggt ^m cggTC	68,75	3,36
SeqID 500	x		1691	CCTcaaggt ^m cgGT	110,10	6,42
SeqID 501	x		1691	GCCtcaaggt ^m cGGT	94,30	7,43
SeqID 502	x		1706	ACAgtctttgaaGTA	90,33	13,01
SeqID 503	x		1783	TTTatgcctacAG	98,15	8,26
SeqID 504	x		1784	AATttatgcctACA	115,05	4,58
SeqID 505	x		1785	AATttatgcctAC	126,86	2,63

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 506	x		1787	CCAatttatgcCT	152,55	29,03
SeqID 507	x		1865	GCTtggaggctGAA	103,91	5,71
SeqID 508	x		1865	AGCttggaggctGAA	133,58	0,46
SeqID 509	x		1866	GCTtggaggctTGA	79,26	8,08
SeqID 510	x		1866	AGCttggaggctTGA	122,38	3,30
SeqID 511	x		1866	CAGcttggaggctTGA	132,43	18,26
SeqID 512	x		1867	GCTtggaggctTG	81,83	10,69
SeqID 513	x		1867	AGCttggaggcTTG	98,04	9,53
SeqID	x		186	CAGcttggaggcTTG	113,24	9,04

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
514			7			
SeqID 515	x		186 7	ACAgcttgaggcTTG	145,15	11,39
SeqID 516	x		186 8	CACagcttgaggCTT	122,78	2,77
SeqID 517	x		186 9	CACagcttgagGCT	123,68	22,48
SeqID 518	x		186 9	GCAcagcttgagGCT	145,75	6,22
SeqID 519	x		187 0	GCAcagcttgaGGC	146,57	13,30
SeqID 520	x		187 0	GGCacagcttgaGGC	127,49	1,31
SeqID 521	x		187 1	AGGcacagcttgAGG	126,44	11,99
SeqID 522	x		187 2	AGGcacagcttgGAG	113,11	1,53

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 523	x		187 2	AAGgcacagcttgGAG	97,13	2,46
SeqID 524	x		187 3	AAGgcacagcttGGA	102,44	3,67
SeqID 525	x		187 3	CAAggcacagcttGGA	112,11	6,26
SeqID 526	x		187 4	AAGgcacagctTGG	111,03	4,15
SeqID 527	x		187 4	CAAggcacagctTGG	108,76	6,19
SeqID 528	x		187 4	CCAaggcacagctTGG	111,82	10,50
SeqID 529	x		187 5	CAAggcacagcTTG	111,24	3,42
SeqID 530	x		187 5	CCAaggcacagcTTG	113,32	5,72
SeqID	x		187	CCAaggcacagCTT	93,54	9,51

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
531			6			
SeqID 532		X	227 2	TGCgaatccacAC	111,18	2,58
SeqID 533		X	227 2	GTG ^m cgaatccaCAC	116,70	3,36
SeqID 534		X	237 0	GGAggttcttctCTA	117,09	3,11
SeqID 535		X	237 0	GGGagttcttctCTA	138,82	2,94
SeqID 536		X	237 1	GGGagttcttctTCT	112,95	5,88
SeqID 537		X	237 1	AGGgagttcttctTCT	115,73	2,39
SeqID 538		X	237 2	AGGgagttcttcTTC	115,60	13,69
SeqID 539		X	237 2	GAGggagttcttcTTC	160,52	12,84

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 540		X	2373	AGGgagttcttCTT	187,99	14,17
SeqID 541		X	2373	GAGggagttcttCTT	152,23	3,57
SeqID 542		X	2373	CGAgggagttcttCTT	125,29	10,56
SeqID 543		X	2374	CGAgggagttctTCT	125,58	12,12
SeqID 544		X	2374	GCGagggagttctTCT	127,13	7,13
SeqID 545		X	2375	GCGagggagttcTTC	140,39	2,94
SeqID 546		X	2375	GGCgagggagttcTTC	103,21	15,13
SeqID 547		X	2376	GCGagggagttCTT	104,72	31,01
SeqID		X	237	GGCgagggagttCTT	120,43	4,29

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
548			6			
SeqID 549		X	237 6	AGG ^m cgagggagtCTT	126,12	8,49
SeqID 550		X	237 7	GCGagggagtCT	99,63	21,49
SeqID 551		X	237 7	GGCgagggagtTCT	126,46	5,07
SeqID 552		X	237 7	AGG ^m cgagggagtTCT	124,41	7,46
SeqID 553		X	237 7	GAGg ^m cgagggagtTCT	122,05	4,13
SeqID 554		X	237 8	GGCgagggagtTC	93,75	32,13
SeqID 555		X	237 8	AGG ^m cgagggagTTC	97,91	10,99
SeqID 556		X	237 8	GAGg ^m cgagggagTTC	125,97	14,10

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 557		X	2378	CGAgg ^m cgagggagTTC	114,85	11,32
SeqID 558		X	2379	AGG ^m cgagggagTT	161,79	17,40
SeqID 559		X	2379	GAGg ^m cgaggggaGTT	112,49	14,53
SeqID 560		X	2379	CGAgg ^m cgaggggaGTT	99,73	6,03
SeqID 561		X	2379	GCGagg ^m cgaggggaGTT	26,82	16,61
SeqID 562		X	2380	GAGg ^m cgaggggaGT	126,11	10,60
SeqID 563		X	2380	CGAgg ^m cgagggAGT	113,92	2,48
SeqID 564		X	2380	GCGagg ^m cgagggAGT	114,21	22,83
SeqID		X	238	TGCgagg ^m cgagggAGT	120,75	7,83

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
565			0			
SeqID 566		X	238 1	CGAgg ^m cgagggAG	96,48	7,91
SeqID 567		X	238 1	GCGagg ^m cgaggGAG	111,38	23,08
SeqID 568		X	238 1	TGCgagg ^m cgaggGAG	150,61	9,91
SeqID 569		X	238 1	CTG ^m cgagg ^m cgaggGAG	115,39	3,45
SeqID 570		X	238 2	CGagg ^m cgaggGA	94,94	9,74
SeqID 571		X	238 2	GCGagg ^m cgaggGA	107,97	15,32
SeqID 572		X	238 2	TGCgagg ^m cgagGGA	90,20	10,52
SeqID 573		X	238 2	CTG ^m cgagg ^m cgagGGA	117,46	22,79

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; С LNA представляет собой 5-метил С LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
SeqID 574		X	238 2	TCTg ^m cgagg ^m cgagGGA	119,40	1,22
SeqID 575		X	238 3	TCTg ^m cgagg ^m cgaGGG	139,98	6,20
SeqID 576		X	238 3	GTCtg ^m cgagg ^m cgaGGG	17,32	7,04
SeqID 577		X	282 4	GTTcccaagaaTAT	121,37	5,20
SeqID 578		X	282 4	TGTtcccaagaaTAT	119,62	5,98
SeqID 579		X	282 5	GTTcccaagaaTA	118,81	12,04
SeqID 580		X	282 5	TGTtcccaagaATA	119,14	20,21
SeqID 581		X	282 5	TTGttcccaagaATA	109,70	3,36
SeqID		X	282	TGTtcccaagaAT	110,02	17,04

SEQ ID NO	Олигомеры, которые связывают как транскрипт HBsAg, так и HBx (SEQ ID NO 2)	Олигомеры, которые связывают транскрипты HBsAg (SEQ ID NO 3), но не транскрипт HBx	Старт-позиции олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
582			6			
SeqID 583		X	282 6	TTGttcccaagAAT	132,22	4,26
SeqID 584		X	414	GAGGcatagcagCAGG	79,64	10,52

Таблица 5а: активность HBsAg 25 мкМ олигомера в виде % контроля

SEQ ID NO	Старт-позиция олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
585	691	GAAccactgaaCAAA	31,9	2,6

SEQ ID NO	Старт- позиция олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5- метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандар тное отклоне ние
586	691	GAACcactgaacAAA	35,1	1,3
587	691	CGaaccactgaaCAAA	45,5	2,4
588	691	CGAAccactgaacAAA	18,3	2,2
589	691	CGAaccactgaaCAAA	36,2	9,1
590	691	CGAAccactgaacaAA	22,4	1,6
591	691	CGAAccactgaaCAAA	26,3	2,3
592	692	CGAAccactgaacAA	11,8	1,2
593	692	CGAAccactgaaCAA	21,9	8,5
594	692	CGAaccactgaACAA	18,3	0,6
595	693	CGaaccactgAACA	25,8	1,6
596	693	CGAAccactgaaCA	9,5	1,5
597	693	CGAaccactgAACA	23,6	2,0
598	693	CGAAccactgaACA	14,6	0,9
599	694	CGaaccactgAAC	42,1	3,8
600	694	CGAaccactgAAC	25,0	1,7
601	1264	CCGcagtatggATCG	98,7	16,4
602	1264	CCGCagtatggatCG	62,0	2,0
603	1264	CCGCagtatggaTCG	79,6	21,3
604	1264	CCGcagtatggATCG	113,3	12,3
605	1265	CGCAgtatggaTC	43,0	5,9
606	1265	CGcagtatggATC	97,7	22,6
607	1265	CGCagtatggATC	80,1	21,3
608	1265	CGcagtatgGATC	110,0	11,2
609	1530	GCGTaaagagagGT	65,2	6,6
610	1530	GCgtaaagagAGGT	43,4	6,1

SEQ ID NO	Старт-позиция олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m c - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
611	1530	GCGtaaagagAGGT	59,9	5,8
612	1530	GCGTaaagagaGGT	52,7	1,9
613	1530	CGCGtaaagagagGT	96,7	9,7
614	1530	CG ^m cgtaaagagAGGT	35,9	1,1
615	1530	CGCGtaaagagaGGT	63,1	3,9
616	1530	CGCgtaaagagAGGT	65,0	4,6
617	1531	GCgtaaagagAGG	24,6	1,5
618	1531	GCGtaaagagAGG	32,2	1,3
619	1531	GCgtaaagaGAGG	54,7	4,7
620	1531	GCGTaaagagaGG	59,0	0,4
621	1551	AGaaggcacagACGG	41,2	4,2
622	1551	AGAaggcacagACGG	45,4	10,9
623	1551	AGAAggcacagaCGG	38,3	4,0
624	1551	GAGAaggcacagaCGG	35,0	11,1
625	1551	GAGaaggcacagACGG	50,3	10,2
626	1551	GAGAaggcacagACGG	48,1	2,1
627	1577	GAagtgcacaCGG	21,5	2,1
628	1577	GAAgtgcacaCGG	23,7	1,4
629	1577	GAAGtgcacaCGG	41,2	1,3
630	1577	GAAgtgcacACGG	29,3	1,3
631	1577	GCgaagtgcacaCGG	54,0	19,6
632	1577	GCGaagtgcaca ^m cGG	49,7	10,7
633	1577	GCGAagtgcaca ^m cGG	30,3	5,2
634	1577	GCgaagtgcacACGG	46,9	7,3
635	1577	AGCGaagtgcaca ^m cGG	47,5	10,3

SEQ ID NO	Старт-позиция олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
636	1577	AG ^m cgaagtgcacACGG	38,1	4,2
637	1577	AG ^m cgaagtgcacaCGG	83,2	37,3
638	1577	AGCgaagtgcaca ^m cGG	43,1	17,7
639	1578	CGaagtgcacACG	58,3	6,9
640	1578	CGAagtgcacACG	30,9	2,7
641	1578	CGaagtgcacACG	45,4	2,1
642	1578	AGCgaagtgcacACG	128,1	7,6
643	1578	AGCGaagtgcacACG	49,6	5,3
644	1578	AGCGaagtgcacaCG	47,4	5,3
645	1578	AG ^m cgaagtgcacACG	59,1	3,5
646	1578	AAg ^m cgaagtgcacACG	91,7	20,2
647	1578	AAGCgaagtgcacaCG	49,5	3,0
648	1578	AAG ^m cgaagtgcacACG	63,2	1,9
649	1578	AAGCgaagtgcacACG	41,9	2,1
650	1578	AAGCgaagtgcacACG	64,7	4,5
651	1580	GAag ^m cgaagtGCACA	142,9	18,3
652	1580	GAAG ^m cgaagtgcaca	61,5	4,1
653	1580	GAAg ^m cgaagtGCACA	152,1	21,8
654	1580	GAAG ^m cgaagtGCACA	167,2	17,5
655	1582	GGtgaag ^m cgaagtGCA	117,8	18,0
656	1582	GGTgaag ^m cgaagtGCA	108,0	10,4
657	1582	GGTgaag ^m cgaagtGCA	93,5	24,7
658	1582	GGtgaag ^m cgaagTGCA	125,1	18,6
659	1583	GGtgaag ^m cgaagTGC	109,4	18,5
660	1583	GGTgaag ^m cgaagtGC	104,1	14,0

SEQ ID NO	Старт- позиция олигомер а U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5- метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандар тное отклоне ние
661	1583	GGTgaag ^m cgaagtGC	84,4	23,1
662	1583	GGtgaag ^m cgaagTGC	60,1	9,7
663	1583	AGgtgaag ^m cgaagTGC	48,4	5,5
664	1583	AGGtgaag ^m cgaagtGC	42,3	3,7
665	1583	AGGTgaag ^m cgaagtGC	71,6	12,3
666	1583	AGgtgaag ^m cgaagTGC	50,7	10,7
667	1584	AGGTgaag ^m cgaagTG	47,7	44,6
668	1584	AGgtgaag ^m cgaAGTG	27,7	2,1
669	1584	AGGtgaag ^m cgaAGTG	15,7	2,1
670	1584	AGGTgaag ^m cgaagTG	58,8	49,5
671	1585	AGGTgaag ^m cgaagGT	118,2	14,8
672	1585	AGgtgaag ^m cgAAGT	31,5	38,6
673	1585	AGGtgaag ^m cgAAGT	25,8	4,4
674	1585	AGGTgaag ^m cgaAGT	48,2	37,8
675	1588	CAGAggtgaag ^m cGA	52,4	4,6
676	1588	CAGaggtgaaGCGA	67,4	0,1
677	1588	CAGaggtgaaGCGA	79,0	9,4
678	670	TAGtaaactgagCCA	31,3	2,7
679	670	TAGtaaactgaGCCA	93,0	12,1
680	670	TAGTaaactgagcCA	15,8	2,4
681	670	TAGtaaactgaGCCA	66,9	6,6
682	670	TAGTaaactgagCCA	26,6	4,9
683	670	CTAGtaaactgagCCA	101,6	6,7
684	670	CTagtaaactgaGCCA	158,0	11,6
685	670	CTAGtaaactgagcCA	102,4	34,7

SEQ ID NO	Старт- позиция олигомер а U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5- метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандар тное отклоне ние
686	671	CTAgtaaactgaGCC	76,3	32,9
687	671	CTagtaaactgAGCC	53,0	13,8
688	671	CTAGtaaactgagCC	41,9	5,1
689	671	CTagtaaactgaGCC	31,8	2,2
690	671	CTAgtaaactgagCC	102,9	10,2
691	674	GCActagtaaactTGA	53,6	4,8
692	674	GCactagtaaaCTGA	74,4	1,5
693	674	GCACtagtaaactGA	81,9	10,6
694	674	GCActagtaaaCTGA	54,5	1,5
695	674	GCACtagtaaactTGA	74,9	4,5
696	674	GGCactagtaaactTGA	42,8	60,5
697	674	GGcactagtaaaCTGA	47,1	38,9
698	674	GGCActagtaaactGA	147,7	7,1
699	1141	CAA ^m cggggtaaaGGT	187,2	5,6
700	1141	CAa ^m cggggtaaAGGT	176,2	18,0
701	1141	CAACggggtaaagGT	187,9	3,8
702	1141	CAA ^m cggggtaaAGGT	142,7	19,7
703	1141	CAACggggtaaaGGT	144,8	31,8
704	1261	CAGtatggat ^m cgGCA	59,6	19,9
705	1261	CAgtatggat ^m cGGCA	54,3	4,1
706	1261	CAgtatggat ^m cgGCA	70,0	8,6
707	1261	CAGtatggat ^m cggCA	60,3	8,0
708	1265	TTC ^m cgcagtatggATC	110,7	2,0
709	1265	TTc ^m cgcagtatgGATC	105,5	4,2
710	1265	TTCCgcagtatggaTC	104,1	6,7

SEQ ID NO	Старт- позиция олигомер а U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5- метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандар тное отклоне ние
711	1265	TTC ^m cgcagtatgGATC	107,1	8,8
712	1265	TTCCGcagtatggATC	119,0	9,6
713	1266	TTC ^m cgcagtatgGAT	99,8	6,8
714	1266	TTc ^m cgcagtatGGAT	92,3	5,1
715	1266	TTCCGcagtatggAT	104,7	3,6
716	1266	TTC ^m cgcagtatGGAT	108,7	3,8
717	1266	TTCCGcagtatgGAT	112,0	2,1
718	1266	GTTC ^m cgcagtatgGAT	85,5	4,5
719	1266	GTtc ^m cgcagtatGGAT	80,0	6,7
720	1266	GTTC ^m cgcagtatggAT	127,9	16,9
721	1267	GTtc ^m cgcagtaTGGA	67,2	5,0
722	1267	GTTC ^m cgcagtatgGA	150,8	5,9
723	1267	GTtc ^m cgcagtatGGA	78,6	8,0
724	1267	GTTC ^m cgcagtatgGA	76,5	7,9
725	1267	AGTtc ^m cgcagtatGGA	72,6	5,2
726	1267	AGTTC ^m cgcagtatgGA	87,1	5,6
727	1267	AGttc ^m cgcagtatGGA	83,1	4,3
728	1267	AGTtc ^m cgcagtatgGA	79,4	5,6
729	1267	AGttc ^m cgcagtatgGA	89,9	2,0
730	1268	AGTtc ^m cgcagtaTGG	51,2	4,0
731	1268	AGttc ^m cgcagtaTGG	63,6	0,5
732	1268	AGTtc ^m cgcagtatGG	65,9	1,6
733	1268	AGttc ^m cgcagtatGG	80,9	2,5
734	1268	GAGttc ^m cgcagtaTGG	49,2	4,7
735	1268	GAGttc ^m cgcagtatGG	60,1	6,1

SEQ ID NO	Старт-позиция олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m с - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
736	1268	GAgttc ^m cgcagtatGG	73,9	1,1
737	1269	GAGTtc ^m cgcagtaTG	58,6	6,6
738	1269	GAgttc ^m cgcagtATG	57,1	8,1
739	1269	GAGttc ^m cgcagtaTG	49,8	6,8
740	1269	GAgttc ^m cgcagtaTG	60,8	1,6
741	1269	GGAGttc ^m cgcagtaTG	137,3	2,6
742	1269	GGagttc ^m cgcagtATG	90,5	22,8
743	1269	GGAgttc ^m cgcagtaTG	117,5	2,4
744	1269	GGagttc ^m cgcagtaTG	124,7	6,4
745	1525	TAAagagaggtg ^m cGCC	71,3	60,7
746	1525	TAAagagaggtgCGCC	73,9	59,0
747	1525	TAAAgagaggtg ^m cgCC	79,5	45,6
748	1525	TAAagagaggtgCGCC	93,6	4,6
749	1525	TAAAgagaggtg ^m cGCC	28,0	22,3
750	1526	TAAagagaggtgCGC	96,3	22,2
751	1526	TAAagagaggtGCGC	101,9	73,2
752	1526	TAAagagaggtGCGC	44,3	72,6
753	1526	TAAAgagaggtgCGC	64,1	50,8
754	1526	GTAaagagaggtgCGC	27,0	47,8
755	1526	GTAaagagaggtGCGC	65,6	58,8
756	1527	GTAaagagaggtGCG	23,6	42,9
757	1527	GTAaagagaggTGCG	80,5	2,4
758	1527	GTAaagagaggTGCG	81,8	61,8
759	1527	GTAAagagaggtGCG	31,5	35,2
760	1527	CGtaaagagaggTGCG	91,5	62,5

SEQ ID NO	Старт-позиция олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m c - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
761	1527	CGTAaagagaggtgCG	70,5	60,0
762	1527	CGTaaagagaggTGCG	79,6	60,1
763	1527	CGTAaagagaggtGCG	4,5	4,1
764	1528	CGTaaagagaggTGC	37,0	55,1
765	1528	CGtaaagagagGTGC	89,4	17,7
766	1528	CGTAaagagaggtGC	93,3	17,1
767	1528	CGTaaagagagGTGC	63,4	4,2
768	1528	CGTAaagagaggTGC	34,1	51,7
769	1528	GCGtaaagagaggTGC	50,5	83,8
770	1528	GCgtaaagagagGTGC	43,6	73,2
771	1528	GCGtaaagagaggTGC	31,3	53,0
772	1528	GCGtaaagagaggtGC	43,9	69,9
773	1529	GCGtaaagagagGTG	53,2	67,4
774	1529	GCgtaaagagaGGTG	2,9	3,1
775	1529	GCGTaaagagaggTG	44,0	32,8
776	1529	GCGtaaagagaGGTG	8,8	4,3
777	1529	GCGTaaagagagGTG	-0,6	0,6
778	1529	CGCgtaaagagagGTG	43,2	40,7
779	1529	^m cg ^m cgtaaagagaGGTG	8,3	5,3
780	1529	CGCGtaaagagaggTG	37,6	40,0
781	1529	CGCgtaaagagaGGTG	33,5	40,4
782	1529	CGCGtaaagagagGTG	33,5	54,0
783	1552	TGAgaaggcacagACG	95,2	5,5
784	1552	TGagaaggcacaGACG	54,4	48,4
785	1552	TGAGaaggcacagaCG	67,2	6,3

SEQ ID NO	Старт-позиция олигомера U95551 (SEQ ID NO 1)	LNA олигомерные последовательности (заглавные буквы - бета-D-окси LNA; C LNA представляет собой 5-метил C LNA; прописные буквы - ДНК; ^m c - 5-метилцитозин ДНК; все межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи)	Активность (HBsAg уровни в супернатанте культуры в виде процента клеток, обработанных ДМСО)	Стандартное отклонение
786	1552	TGAgaaggcacaGACG	49,4	43,8
787	1552	TGAGaaggcacagACG	56,1	9,5
788	1690	GCctcaaggt ^m cgGTC	78,8	70,1
789	1690	GCctcaaggt ^m cggTC	21,6	40,1
790	1690	GCctcaaggt ^m cggTC	46,7	74,2
791	1778	ATgcctacagccTCC	51,8	1,4
792	1778	ATGcctacagcctCC	51,1	2,2
793	1778	ATgcctacagcctCC	59,4	7,0
794	1785	ACCAatttatgcCTAC	145,3	4,8
795	1785	ACCaatttatgcCTAC	138,6	10,2
796	1785	ACCAatttatgccTAC	137,4	0,4
797	1785	ACCaatttatgccTAC	131,3	9,2
798	1785	ACCaatttatgcCTAC	126,0	8,7

Результаты обработки множеством концентраций

Набор олигонуклеотидов из таблицы 5 тестировали при помощи трех-кратных серийных разведений (25,000, 8,3333, 2,7778, 0,9259, 0,0343, 0,0114, 0,0038, 0,0013 мкМ олигомера) в анализе эффективности *in vitro* для оценки значений IC₅₀ и CC₅₀ для олигомеров. Секрецию антигена HBV (HBsAg) измеряли спустя 13 дней. В таблице 6 ниже представлены результаты анализа. Олигомер SEQ ID NO 585 соответствует олигомеру, раскрытому как SEQ ID NO 16 в US 8,598,334.

Таблица 6

SEQ ID NO	IC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)
SeqID 294	2,07	>25

SeqID 295	2,05	>25
SeqID 296	1,72	<0,0013
SeqID 297	0,45	>25
SeqID 298	0,44	>25
SeqID 300	0,54	>25
SeqID 301	0,96	>25
SeqID 303	2,57	>25
SeqID 304	1,70	<0,0013
SeqID 305	2,05	>25
SeqID 306	1,18	>25
SeqID 307	0,68	>25
SeqID 308	2,62	>25
SeqID 309	2,15	>25
SeqID 310	2,04	>25
SeqID 311	9,75	>25
SeqID 315	1,12	>25
SeqID 316	1,13	>25
SeqID 317	0,80	>25
SeqID 318	5,27	>25
SeqID 368	>25	<0,0013
SeqID 386	12,32	>25
SeqID 389	23,43	>25
SeqID 390	2,57	>25
SeqID 391	5,91	>25
SeqID 393	3,08	>25
SeqID 398	19,84	>25
SeqID 400	3,07	>25
SeqID 402	2,00	>25
SeqID 424	2,43	>25
SeqID 427	0,61	>25
SeqID 442	2,24	>25
SeqID 456	0,78	>25
SeqID 457	6,05	>25
SeqID 473	3,91	>25

SeqID 474	4,67	>25
SeqID 475	6,15	>25
SeqID 476	3,82	>25
SeqID 479	5,88	>25
SeqID 481	6,63	>25
SeqID 482	10,10	>25
SeqID 484	17,04	>25
SeqID 485	4,34	>25
SeqID 584	>25	>25

Пример 3

In vivo мышинная модель AAV/HBV

Анти-HBV LNA могут быть оценены в мышинной модели AAV/HBV. В данной модели мышь, инфицированная рекомбинантным адено-ассоциированным вирусом (AAV), несущим геном HBV (AAV/HBV), поддерживает стабильную вирусемию и антигенемию в течение более чем 30 недель (Dan Yang, et al. 2014 Cellular & Molecular Immunology 11, 71–78).

Самцов мышей C57BL/6 (4-6 недельных), свободных от специфичного патогена, закупали у SLAC (Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences) и держали в условиях ухода за животными в отдельных вентилируемых клетках. Следовали рекомендациям по содержанию и использованию животных, указанным WuXi IACUC (Комитет по содержанию и использованию лабораторных животных, WUXI IACUC протокол номер R20131126-мышь). Мышам позволяли адаптироваться к новым условиям среды в течение 3 дней и затем разделяли на группы согласно дизайну эксперимента.

Рекомбинантный AAV-HBV разводили в PBS, 200 мкл на инъекцию. Данный рекомбинантный вирус содержит 1,3 копии генома HBV (генотип D, серотип ауw).

На день 0, всем мышам инъецировали в хвостовую вену 200 мкл AAV-HBV. На день 6, 13 и 20 после инъекции AAV, у всех мышей субмандибулярно брали кровь (0,1 мл крови/мышь) для сбора сыворотки. На день 22 после инфекции, мыши со стабильной вирусемией получали носитель или анти-HBV LNA внутривенно в дозе 5 мг/кг. Олигомеры LNA могут быть неконъюгированными или GalNAc конъюгированными.

Мыши получали дозу дважды в неделю в течение двух недель. На день 3, 7, 10 и 14 после первого дозирования LNA, у всех мышей субмандибулярно брали

кровь (0,1 мл крови/мышь) для сбора сыворотки и мониторинга HBV поверхностного антигена (HBsAg), HBV е антигена (HBeAg) и геномной ДНК HBV в сыворотке.

Пример 4

In vivo исследование при инъекциях дважды в неделю одной и той же дозой

Мышиную модель AAV/HBV, как показано в примере 3, применяли в данном исследовании. Тестировали десять GalNAc конъюгированных анти-HBV LNA олигомеров с солевым раствором в качестве контроля в мышах C57BL/6 со стабильной вирусемией. Некоторые из олигомеров сравнивали со стандартом лечения нуклеозидным аналогом, Энтекавиром (ETV), вводимым как предписано ежедневно в дозе 0,03 мг на кг орально.

Мышам инъецировали дозу дважды в неделю подкожно в течение двух недель на день 0, 3, 7 и 10 или день 0, 3, 6 и 9 в дозе 2 мг/кг. HBV поверхностный антиген (HBsAg), HBV е антиген (HBeAg), и геномную ДНК HBV в сыворотке измеряли в указанные дни при помощи способов, описанных в разделе «Материалы и методы». Мышей наблюдали в течение 23-24 дней.

Результаты приведены в таблице ниже.

Таблица 7А-С: сывороточный уровень HBsAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при дозе 2 мг/кг дважды в неделю

Данные трех независимых экспериментов.

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 806		SEQ ID NO 807		SEQ ID NO 815		SEQ ID NO 800		SEQ ID NO 802		ETV	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
день		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.
0	4,23	0,53	4,79	0,04	4,68	0,04	4,06	0,76	4,73	0,01	4,07	0,37	4,49	0,24
3	4,05	0,40	4,48	0,16	4,00	0,12	3,48	0,83	4,08	0,14	3,89	0,24	4,37	0,30
7	4,26	0,22	4,17	0,13	3,37	0,20	2,68	0,71	3,23	0,23	3,57	0,52	4,33	0,33
10	4,38	0,17	4,09	0,14	3,12	0,17	2,60	0,61	2,90	0,30	3,66	0,53	4,43	0,25
14	4,37	0,20	3,86	0,33	2,82	0,21	2,69	0,45	2,67	0,38	3,52	0,52	4,53	0,22
17	4,47	0,12	4,10	0,23	3,03	0,20	2,91	0,36	2,20	0,84	3,62	0,49	3,71	1,52
21	4,55	0,12	4,21	0,22	3,37	0,20	3,36	0,44	2,92	0,24	3,72	0,50	4,64	0,11
24	4,57	0,11	4,36	0,20	3,67	0,08	3,91	0,34	3,21	0,25	4,06	0,32	4,72	0,15

с.о. - стандартное отклонение

В	Солевой раствор		SEQ ID NO 808		SEQ ID NO 814		SEQ ID NO 826		SEQ ID NO 825	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
день		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.
0	4,68	0,10	4,64	0,05	4,67	0,07	4,00	0,43	4,50	0,09
3	4,40	0,12	3,99	0,09	3,64	0,16	3,21	0,90	3,44	0,05
6	4,49	0,09	3,56	0,07	2,78	0,20	2,62	1,03	2,59	0,13
9	4,50	0,07	3,24	0,07	2,36	0,16	2,32	1,00	2,16	0,20
13	4,71	0,07	3,16	0,14	2,29	0,15	2,21	1,03	2,03	0,22
16	4,58	0,05	3,10	0,15	2,64	0,08	2,37	1,05	2,27	0,21
20	4,71	0,03	3,37	0,21	3,05	0,14	2,45	1,18	2,47	0,33
23	4,62	0,08	3,47	0,23	3,36	0,12	2,68	1,24	2,54	0,62

С	Солевой раствор		SEQ ID 824	
	HBsAg		HBsAg	
день		С.о.		С.о.
0	4,49	0,13	4,67	0,03
3	4,62	0,13	4,14	0,06
6	4,50	0,14	3,00	0,13
9	4,45	0,21	2,35	0,15
13	4,36	0,38	2,19	0,25
16	4,20	0,66	2,45	0,20
20	4,46	0,09	3,45	0,22
23	3,97	1,05	2,42	0,18

Исходя из этих данных может быть сделан вывод о том, что *in vivo* все GalNAc конъюгированные анти-HBV антисмысловые олигомеры способны снижать уровни HBV с антигена (HBsAg) до уровня меньшего, чем солевой раствор и стандарт лечения. В частности SEQ ID NO 807, SEQ ID NO 808, SEQ ID NO 814, SEQ ID NO 815, SEQ ID NO 825, SEQ ID NO 826 демонстрировали значительное снижение сывороточных уровней HBsAg.

Таблица 8А-С: сывороточный уровень HBeAg ($\log_{10}(\text{ТЕ/мл})$) при дозе 2 мг/кг дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 806		SEQ ID NO 807		SEQ ID NO 815		SEQ ID NO 800		SEQ ID NO 802		ETV	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
день		C.o.		C.o.		C.o.		C.o.		C.o.		C.o.		C.o.
0	3,63	0,05	3,66	0,05	3,62	0,03	3,65	0,04	3,63	0,03	3,63	0,03	3,59	0,05
3	3,54	0,04	3,21	0,06	2,91	0,05	3,04	0,05	2,65	0,03	3,43	0,04	3,62	0,03
7	3,61	0,08	3,00	0,05	2,41	0,14	2,54	0,13	2,19	0,05	3,37	0,03	3,64	0,02
10	3,63	0,05	2,21	1,05	2,21	0,11	2,35	0,93	1,96	0,05	2,29	0,91	3,67	0,02
14	3,63	0,04	2,69	0,34	2,09	0,10	2,95	0,29	1,98	0,10	2,96	0,33	3,67	0,03
17	3,66	0,06	2,90	0,24	2,27	0,10	2,84	0,30	1,73	0,54	2,83	0,25	2,96	1,20
21	3,67	0,04	3,05	0,08	2,45	0,09	2,82	0,10	2,07	0,20	3,33	0,03	3,68	0,01
24	3,70	0,07	3,27	0,03	2,66	0,06	3,12	0,06	2,29	0,03	3,40	0,02	3,74	0,04

В	Солевой раствор		SEQ ID NO 808		SEQ ID NO 814		SEQ ID NO 826		SEQ ID NO 825	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
день		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.
0	3,72	0,08	3,63	0,03	3,56	0,03	3,32	0,17	3,51	0,12
3	3,43	0,06	2,74	0,03	2,48	0,08	2,82	0,18	2,31	0,07
6	3,44	0,02	2,35	0,06	1,98	0,07	2,43	0,16	1,94	0,06
9	3,36	0,02	2,03	0,11	1,84	0,07	2,22	0,11	1,76	0,05
13	3,72	0,05	2,25	0,08	1,96	0,03	2,23	0,09	1,95	0,08
16	3,66	0,10	2,32	0,06	2,08	0,04	2,45	0,15	1,98	0,08
20	3,74	0,01	2,58	0,04	2,36	0,05	2,67	0,18	2,21	0,11
23	3,65	0,05	2,60	0,07	2,52	0,08	2,82	0,10	2,33	0,11

С	Солевой раствор		SEQ ID NO 824	
	HBeAg		HBeAg	
день		С.о.		С.о.
0	3,75	0,02	3,74	0,02
3	3,52	0,09	2,35	0,07
6	3,45	0,06	1,89	0,03
9	3,60	0,06	1,94	0,04
13	3,58	0,10	1,58	0,04
16	3,58	0,15	1,64	0,04

20	3,48	0,13	2,69	0,05
23	3,59	0,12	1,75	0,02

Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что *in vivo* все GalNAc конъюгированные анти-HBV антисмысловые олигомеры способны снижать сывороточные уровни HBeAg до уровня меньшего, чем солевой раствор или стандарт лечения. В частности SEQ ID NO 807, SEQ ID NO 808, SEQ ID NO 814, SEQ ID NO 815, SEQ ID NO 825, SEQ ID NO 826 продемонстрировали значительное снижение сывороточных уровней HBeAg.

Таблица 9А-С: сывороточный уровень ДНК HBV ($\log_{10}$ число копий) при дозе 2 мг/кг дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 806		SEQ ID NO 807		SEQ ID NO 815		SEQ ID NO 800		SEQ ID NO 802		ETV	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
день		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.
0	7,08	0,54	7,78	0,08	7,27	0,38	7,06	0,39	7,26	0,35	6,92	0,31	7,30	0,37
3	7,21	0,36	7,28	0,20	6,45	0,54	6,11	0,41	5,99	0,45	6,78	0,33	5,73	0,83
7	6,81	0,54	6,53	0,15	5,16	0,86	4,52	0,38	5,16	0,50	6,43	0,58	5,15	0,50
10	7,64	0,14	6,38	0,37	4,72	0,52	4,23	LLOQ	4,23	LLOQ	6,39	0,60	4,23	LLOQ
14	7,71	0,09	5,97	0,70	4,23	LLOQ	4,23	LLOQ	4,23	LLOQ	6,12	0,46	4,23	LLOQ
17	7,76	0,04	6,13	0,57	4,23	LLOQ	4,56	0,57	4,23	LLOQ	6,07	0,58	4,23	LLOQ
21	7,80	0,08	6,62	0,43	4,29	0,11	4,65	0,49	4,44	0,35	6,54	0,42	4,89	0,41
24	8,01	0,03	6,91	0,34	4,65	0,41	5,60	0,68	4,23	LLOQ	7,01	0,33	5,22	0,57

LLOQ = нижний предел количественного вычисления

В	Солевой раствор		SEQ ID NO 808		SEQ ID NO 814		SEQ ID NO 826		SEQ ID NO 825	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
День		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.		С.о.
0	6,95	0,35	6,79	0,30	7,13	0,24	6,94	0,40	7,02	0,18
3	7,15	0,26	5,92	0,27	5,88	0,15	6,25	0,50	5,90	0,35
6	7,26	0,22	4,80	0,64	4,44	0,48	5,34	0,70	4,56	0,68
9	7,44	0,23	4,16	LLOQ	4,16	LLOQ	4,78	0,62	4,16	LLOQ
13	7,13	0,26	4,16	LLOQ	4,16	LLOQ	4,35	0,33	4,16	LLOQ
16	7,04	0,44	4,16	LLOQ	4,16	LLOQ	4,27	0,20	4,16	LLOQ
20	7,04	0,36	4,16	LLOQ	4,16	LLOQ	4,40	0,41	4,16	LLOQ
23	7,24	0,14	4,16	LLOQ	4,16	LLOQ	4,77	0,63	4,34	0,30

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

С	Солевой раствор		SEQ ID NO 824	
	ДНК		ДНК	
день		С.о.		С.о.
0	7,47	0,23	7,33	0,16
3	7,55	0,21	5,99	0,25
6	7,74	0,19	4,89	0,48
9	7,76	0,21	4,51	0,40
13	7,82	0,27	4,32	LLOQ
16	7,60	0,42	4,32	LLOQ
20	7,42	0,16	5,03	0,53
23	7,58	0,57	4,32	LLOQ

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что все GalNAc конъюгированные анти-HBV антисмысловые олигомеры способны снижать сывороточные уровни геномной ДНК HBV до уровня меньшего, чем солевой раствор или эквивалентного ETV (клинический стандарт лечения). В частности SEQ ID NO

807, SEQ ID NO 808, SEQ ID NO 814, SEQ ID NO 815, SEQ ID NO 825, SEQ ID NO 826 продемонстрировали значительное снижение сывороточных уровней геномной ДНК HBV.

Общий вывод из этих данных заключается в том, что *in vivo* GalNAc-конъюгированные HBV-нацеленные LNA могут нацеливаться и снижать экспрессию HBsAg и HBeAg лучше, чем ETV (клинический стандарт лечения) и сывороточную ДНК HBV с эквивалентной или лучшей эффективностью по сравнению с ETV. Учитывая более широкое влияние на вирусную транскрипционную программу, чем нуклеозидного аналога ETV, эти данные подтверждают, что применение GalNAc конъюгированных HBV-нацеленных LNA в клинике, вероятно, приводит к намного более лучшему результату, включая существенное повышение уровня излечения для пациентов хронически инфицированных HBV. В частности снижение иммунного супрессора HBsAg будет приводить к восстановлению HBV-направленного хозяйского иммунного ответа.

Пример 5

In vivo исследование инъекцией дважды в неделю при нескольких дозах

AAV/HBV мышиную модель, как описано в примере 3, применяли в данном исследовании. Семь GalNAc конъюгированных анти-HBV LNA олигомеров тестировали в различных дозах с солевым раствором в качестве контроля на мышах C57BL/6 со стабильной вирусемией.

Мышам вводили дозу подкожно дважды в неделю в течение двух недель на день 0, 3, 7 и 10 или день 0, 3, 6 и 9 при дозах в мг/кг на инъекцию, указанных в таблицах ниже. HBV поверхностный антиген (HBsAg), HBV е антиген (HBeAg) и геномную ДНК HBV в сыворотке измеряли в указанные дни при помощи способов, описанных в разделе «Материалы и методы». Мышей наблюдали в течение 23-24 дней.

Результаты приведены в таблицах ниже.

Таблица 10A-G: сывороточный уровень HBsAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при дозировании в разных концентрациях, указанных ниже, дважды в неделю

A		Солевой раствор							
		SEQ ID NO 807							
		7,1 мг/кг		1,4 мг/кг		0,28 мг/кг			
		HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден	Сыворо	С.о.	Сыворо	С.о.	Сыворо	С.о.	Сыворо	С.о.	С.о.

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			7,1 мг/кг		1,4 мг/кг		0,28 мг/кг	
ь	точный уровень		точный уровень		точный уровень		точный уровень	
0	4,63	0,12	4,74	0,06	4,71	0,05	4,51	0,24
3	4,67	0,09	3,79	0,19	4,23	0,08	4,23	0,45
6	4,63	0,11	2,68	0,15	3,50	0,08	3,83	0,52
9	4,62	0,10	2,09	0,09	2,95	0,05	3,62	0,42
13	4,64	0,06	1,84	0,09	2,50	0,04	3,54	0,28
16	4,56	0,05	1,72	0,05	2,53	0,13	3,63	0,35
20	4,69	0,03	1,97	0,29	2,92	0,17	3,91	0,25
23	4,67	0,10	1,78	0,11	3,18	0,15	4,08	0,20

B	Солевой раствор		SEQ ID NO 815					
			7,5 мг/кг		1,5 мг/кг		0,3 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	4,63	0,12	4,74	0,05	4,67	0,18	4,14	0,61
3	4,67	0,09	3,47	0,10	3,55	0,38	3,46	0,99
7	4,63	0,11	2,25	0,20	2,70	0,32	3,02	0,99
10	4,62	0,10	1,89	0,17	2,07	0,27	2,68	1,14
14	4,64	0,06	1,48	0,19	1,81	0,24	2,60	1,07
17	4,56	0,05	1,59	0,19	2,22	0,21	2,79	1,13
21	4,69	0,03	1,68	0,16	2,99	0,16	3,24	1,15
24	4,67	0,10	2,17	0,29	3,54	0,16	3,53	1,11

C	Солевой раствор		SEQ ID NO 814					
			6,15 мг/кг		1,26 мг/кг		0,252 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден ь	Сыворо точный	С.о.	Сыворо точный	С.о.	Сыворо точный	С.о.	Сыворо точный	С.о.

C	Солевой раствор		SEQ ID NO 814					
			6,15 мг/кг		1,26 мг/кг		0,252 мг/кг	
	уровень		уровень		уровень		уровень	
0	4,49	0,13	4,59	0,07	4,55	0,17	4,48	0,18
3	4,62	0,13	3,56	0,21	4,02	0,29	4,51	0,18
7	4,5	0,14	2,22	0,23	3,26	0,23	4,25	0,23
10	4,45	0,21	1,89	0,24	2,9	0,2	4,21	0,22
14	4,36	0,38	1,69	0,27	2,77	0,24	4,33	0,16
17	4,2	0,66	1,75	0,2	3,02	0,19	4,4	0,09
21	4,46	0,09	2,13	0,21	3,5	0,29	4,31	0,17
24	3,97	1,05	2,45	0,17	3,54	0,36	4,51	0,09

D	Солевой раствор		SEQ ID NO 825					
			7,5 мг/кг		1,5 мг/кг		0,3 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	4,49	0,13	4,62	0,06	4,51	0,04	4,48	0,25
3	4,62	0,13	3,56	0,18	3,73	0,15	4,47	0,31
7	4,5	0,14	2,36	0,12	2,84	0,16	4,15	0,32
10	4,45	0,21	1,99	0,08	2,43	0,15	3,95	0,35
14	4,36	0,38	1,87	0,09	2,2	0,12	4,01	0,25
17	4,2	0,66	1,93	0,06	2,51	0,12	4,1	0,22
21	4,46	0,09	2,2	0,11	3,04	0,14	4,42	0,13
24	3,97	1,05	2,45	0,19	3,32	0,17	4,49	0,08

E	Солевой раствор		SEQ ID NO 808					
			7,1 мг/кг ПК		1,42 мг/кг ПК		0,29 мг/кг ПК	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден	Сыворо	С.о.	Сыворо	С.о.	Сыворо	С.о.	Сыворо	С.о.

Е	Солевой раствор		SEQ ID NO 808					
			7,1 мг/кг ПК		1,42 мг/кг ПК		0,29 мг/кг ПК	
ь	точный уровень		точный уровень		точный уровень		точный уровень	
0	4,78	0,11	4,58	0,29	4,86	0,08	4,55	0,34
3	4,75	0,1	3,38	0,72	4,27	0,24	4,36	0,43
7	4,85	0,05	2,8	0,55	3,7	0,45	4,25	0,37
10	4,81	0,08	2,31	0,43	3,42	0,35	4,06	0,5
14	4,99	0,02	2,36	0,31	3,51	0,4	4,18	0,68
17	4,91	0,04	2,36	0,31	3,52	0,3	4,11	0,68
21	4,89	0,04	2,26	0,34	3,66	0,35	4,32	0,64
24	4,8	0,06	2,4	0,28	3,87	0,3	4,45	0,47

F	Солевой раствор		SEQ ID NO 824					
			7,4 мг/кг ПК		1,5 мг/кг ПК		0,3 мг/кг ПК	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	4,78	0,11	4,78	0,05	4,57	0,34	4,7	0,11
3	4,75	0,1	3,86	0,23	4	0,51	4,6	0,15
7	4,85	0,05	2,44	0,32	2,87	0,54	4,15	0,16
10	4,81	0,08	2,38	0,25	2,18	0,58	3,86	0,17
14	4,99	0,02	2,85	0,4	2,21	0,82	3,84	0,28
17	4,91	0,04	2,85	0,41	2,28	0,82	3,49	0,54
21	4,89	0,04			2,25	0,91	3,63	0,74
24	4,8	0,06			2,2	0,76	3,7	0,66

G	Солевой раствор		SEQ ID NO 826					
			7,1 мг/кг		1,42 мг/кг		0,29 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	

G	Солевой раствор		SEQ ID NO 826					
			7,1 мг/кг		1,42 мг/кг		0,29 мг/кг	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	4,78	0,11	4,61	0,26	4,67	0,06	4,57	0,14
3	4,75	0,1	3,78	0,45	4,42	0,03	4,66	0,2
7	4,85	0,05	2,46	0,51	3,84	0,13	4,52	0,2
10	4,81	0,08	2,02	0,57	3,61	0,11	4,42	0,24
14	4,99	0,02	2,08	0,63	3,65	0,27	4,63	0,21
17	4,91	0,04	1,94	0,55	3,73	0,18	4,57	0,21
21	4,89	0,04	2,54	0,25	4,09	0,13	4,73	0,2
24	4,8	0,06	3,04	0,21	4,23	0,17	4,79	0,24

Вышеуказанные данные также представлены на фигуре 11.

Таблица 11A-G: сывороточный уровень HBeAg ($\log_{10}(\text{ТЕ/мл})$) при дозировании дважды в неделю в различных указанных концентрациях.

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			7,1 мг/кг		1,4 мг/кг		0,28 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	3,83	0,04	3,82	0,02	3,78	0,02	3,75	0,03
3	3,74	0,02	2,24	0,04	2,83	0,07	3,39	0,05
6	3,69	0,02	1,67	0,04	2,32	0,06	3,16	0,03
9	3,68	0,03	1,48	0,05	2,04	0,03	3,01	0,02
13	3,66	0,03	1,53	0,02	1,75	0,03	2,83	0,14
16	3,69	0,03	1,21	0,07	1,85	0,03	2,98	0,04
20	3,66	0,04	1,48	0,07	1,98	0,05	3,12	0,04
23	3,63	0,04	1,34	0,09	2,19	0,06	3,24	0,07

B	Солевой раствор		SEQ ID NO 815					
			7,5 мг/кг		1,5 мг/кг		0,3 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	3,83	0,04	3,80	0,07	3,77	0,03	3,67	0,15
3	3,74	0,02	2,00	0,08	2,56	0,12	3,37	0,15
7	3,69	0,02	1,60	0,05	2,02	0,08	3,04	0,11
10	3,68	0,03	1,47	0,03	1,85	0,10	2,75	0,38
14	3,66	0,03	1,40	0,39	1,64	0,09	2,81	0,10
17	3,69	0,03	1,29	0,12	1,85	0,09	2,78	0,29
21	3,66	0,04	1,74	0,14	2,27	0,09	3,10	0,23
24	3,63	0,04	1,88	0,07	2,50	0,09	3,19	0,18

C	Солевой раствор		SEQ ID NO 814					
			6,15 мг/кг		1,26 мг/кг		0,252 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	3,75	0,02	3,8	0,08	3,8	0,05	3,75	0,08
3	3,52	0,09	2,15	0,06	2,97	0,05	3,46	0,09
7	3,45	0,06	1,73	0,05	2,47	0,02	3,22	0,09
10	3,6	0,06	1,7	0,07	2,32	0,05	3,2	0,08
14	3,58	0,1	1,4	0,05	2,15	0,04	3,24	0,12
17	3,58	0,15	1,55	0,05	2,44	0,06	3,34	0,1
21	3,48	0,13	1,75	0,04	2,7	0,05	3,34	0,15
24	3,59	0,12	1,92	0,05	2,8	0,04	3,44	0,13

D	Солевой раствор		SEQ ID NO 825					
			7,5 мг/кг		1,5 мг/кг		0,3 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	

D	Солевой раствор		SEQ ID NO 825					
			7,5 мг/кг		1,5 мг/кг		0,3 мг/кг	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	3,75	0,02	3,72	0,08	3,71	0,09	3,93	0,16
3	3,52	0,09	2,22	0,1	2,68	0,06	3,39	0,06
7	3,45	0,06	1,77	0,1	2,36	0,05	3,14	0,12
10	3,6	0,06	1,7	0,05	2,18	0,1	3,17	0,1
14	3,58	0,1	1,47	0,07	1,92	0,07	3,14	0,02
17	3,58	0,15	1,69	0,06	2,17	0,13	3,25	0,04
21	3,48	0,13	1,87	0,08	2,4	0,08	3,38	0,05
24	3,59	0,12	1,98	0,09	2,55	0,06	3,48	0,02

E	Солевой раствор		SEQ ID NO 808					
			7,1 мг/кг ПК		1,42 мг/кг ПК		0,29 мг/кг ПК	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	3,59	0,06	3,51	0,04	3,56	0,01	3,47	0,07
3	3,59	0,03	2,5	0,06	2,98	0,02	3,4	0,07
7	3,69	0,02	2,05	0,08	2,63	0,03	3,2	0,07
10	3,67	0,04	1,84	0,11	2,46	0,04	3,19	0,06
14	3,81	0,03	1,72	0,07	2,45	0,02	3,27	0,07
17	3,74	0,03	1,68	0,14	2,5	0,02	3,27	0,07
21	3,72	0,03	1,58	0,18	2,64	0,04	3,35	0,08
24	3,73	0,06	1,77	0,19	2,8	0,04	3,55	0,05

F	Солевой раствор		SEQ ID NO 824			
			7,4 мг/кг ПК		1,5 мг/кг ПК	0,3 мг/кг ПК
	HBeAg		HBeAg		HBeAg	HBeAg

F	Солевой раствор		SEQ ID NO 824					
			7,4 мг/кг ПК		1,5 мг/кг ПК		0,3 мг/кг ПК	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	3,59	0,06	3,5	0,03	3,51	0,02	3,49	0,03
3	3,59	0,03	2,09	0,08	2,47	0,13	3,28	0,03
7	3,69	0,02	1,81	0,05	1,95	0,05	2,88	0,04
10	3,67	0,04	1,88	0,07	1,88	0,03	2,65	0,06
14	3,81	0,03	1,71	0,06	1,72	0,1	2,48	0,05
17	3,74	0,03	1,68	0,06	1,68	0,05	2,56	0,05
21	3,72	0,03			1,8	0,04	2,63	0,08
24	3,73	0,06			2,02	0,06	2,81	0,05

G	Солевой раствор		SEQ ID NO 826					
			7,1 мг/кг		1,42 мг/кг		0,29 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	3,59	0,06	3,44	0,09	3,45	0,06	3,5	0,02
3	3,59	0,03	2,58	0,08	3,17	0,07	3,52	0,02
7	3,69	0,02	1,81	0,08	2,8	0,1	3,4	0,03
10	3,67	0,04	1,45	0,06	2,67	0,09	3,37	0,05
14	3,81	0,03	1,27	0,05	2,54	0,12	3,39	0,07
17	3,74	0,03	1,51	0,05	2,76	0,08	3,45	0,04
21	3,72	0,03	1,83	0,11	2,9	0,08	3,54	0,03
24	3,73	0,06	2,23	0,18	3,18	0,1	3,66	0,03

Вышеуказанные данные также представлена на фигуре 12.

Таблица 12A-G: сывороточный уровень $\log_{10}$ (ДНК HBV (число копий) при дозировании в указанных концентрациях дважды в неделю.

A	Солевой раствор	SEQ ID NO 807
---	--------------------	---------------

			7,1 мг/кг		1,4 мг/кг		0,28 мг/кг	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
Де нь	Сыворо о точный уровен ь	С.о.	Сыворо о точный уровен ь	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	6,64	0,31	6,77	0,57	6,46	0,22	6,80	0,38
3	6,58	0,42	4,86	0,58	4,61	0,49	6,10	0,11
6	7,25	0,49	4,43	0,18	4,32	LLOQ	5,87	0,31
9	7,14	0,23	4,32	LLOQ	4,32	0,01	5,19	0,58
13	7,32	0,33	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ	5,23	0,54
16	7,28	0,27	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ	5,60	0,27
20	7,23	0,31	4,30	LLOQ	4,40	0,17	6,05	0,19
23	7,43	0,28	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ	6,41	0,20

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

В	Солевой раствор		SEQ ID NO 815					
			7,5 мг/кг		1,5 мг/кг		0,3 мг/кг	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
Де нь	Сыворо о точный уровен ь	С.о.	Сыворо о точный уровен ь	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	6,64	0,31	6,64	0,32	6,48	0,31	6,54	0,42
3	6,58	0,42	4,44	0,21	4,59	0,46	4,95	0,67
7	7,25	0,49	4,32	LLOQ	4,32	LLOQ	4,56	0,41
10	7,14	0,23	4,31	0,01	4,32	LLOQ	4,38	0,11
14	7,32	0,33	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ
17	7,28	0,27	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ	4,64	0,58
21	7,23	0,31	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ	5,12	0,87
24	7,43	0,28	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ	5,37	1,08

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

С	Солевой раствор		SEQ ID NO 814					
			6,15 мг/кг		1,26 мг/кг		0,252 мг/кг	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	7,47	0,23	7,55	0,18	7,48	0,22	7,64	0,17
3	7,55	0,21	6,2	0,18	6,44	0,26	7,37	0,14
7	7,74	0,19	5,31	0,25	5,53	0,36	7,31	0,08
10	7,76	0,21	4,46	0,19	4,65	0,49	7,22	0,1
14	7,82	0,27	4,32	0	4,32	0	7,27	0,09
17	7,6	0,42	4,32	0,01	4,38	0,09	7,41	0,14
21	7,42	0,16	4,32	0	4,62	0,56	7,42	0,09
24	7,58	0,57	4,32	0	5,48	0,7	7,66	0,16

D	Солевой раствор		SEQ ID NO 825					
			7,5 мг/кг		1,5 мг/кг		0,3 мг/кг	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	7,47	0,23	7,36	0,28	7,41	0,32	7,5	0,44
3	7,55	0,21	5,89	0,31	5,84	0,67	6,95	0,43
7	7,74	0,19	4,75	0,57	4,92	0,55	6,73	0,43
10	7,76	0,21	4,35	0,13	4,28	0	6,49	0,44
14	7,82	0,27	4,32	0	4,32	0	6,52	0,48
17	7,6	0,42	4,32	0,01	4,31	0,01	6,68	0,26
21	7,42	0,16	4,32	0	4,32	0	6,82	0,57
24	7,58	0,57	4,32	0,01	4,63	0,31	7,19	0,32

Е	Солевой раствор		SEQ ID NO 808					
			7,1 мг/кг ПК		1,42 мг/кг ПК		0,29 мг/кг ПК	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	

E	Солевой раствор		SEQ ID NO 808					
			7,1 мг/кг ПК		1,42 мг/кг ПК		0,29 мг/кг ПК	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	7,77	0,17	7,97	0,26	7,93	0,11	7,93	0,24
3	7,8	0,05	6,29	0,4	6,69	0,21	7,31	0,35
7	7,75	0,15	5,02	0,59	5,67	0,43	7,24	0,35
10	7,79	0,09	4,5	0,36	4,95	0,75	6,98	0,3
14	8,01	0,09	4,29	0	4,56	0,46	6,83	0,55
17	7,89	0,13	4,29	0	4,29	0	6,97	0,46
21	7,94	0,06	4,29	0	4,72	0,47	7,13	0,41
24	7,83	0,08	4,29	0	4,97	0,45	7,37	0,36

F	Солевой раствор		SEQ ID NO 824					
			7,4 мг/кг ПК		1,5 мг/кг ПК		0,3 мг/кг ПК	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	7,77	0,17	8	0,24	7,98	0,23	7,87	0,17
3	7,8	0,05	6,64	0,22	6,44	0,47	7,05	0,24
7	7,75	0,15	5,58	0,32	5,34	0,75	6,25	0,26
10	7,79	0,09	4,59	0,36	4,87	0,4	5,64	0,3
14	8,01	0,09	4,29	0	4,59	0,2	4,81	0,35
17	7,89	0,13	4,29	0	4,29	0	4,61	0,37
21	7,94	0,06			4,29	0	4,94	0,43
24	7,83	0,08			4,29	0	5,24	0,56

G	Солевой раствор		SEQ ID NO 826					
			7,1 мг/кг		1,42 мг/кг		0,29 мг/кг	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.

G	Солевой раствор		SEQ ID NO 826					
			7,1 мг/кг		1,42 мг/кг		0,29 мг/кг	
0	7,77	0,17	7,86	0,29	7,86	0,18	7,87	0,22
3	7,8	0,05	6,45	0,24	7,05	0,34	7,72	0,18
7	7,75	0,15	5,32	0,47	6,42	0,31	7,57	0,16
10	7,79	0,09	4,76	0,47	6,01	0,48	7,53	0,12
14	8,01	0,09	4,29	0	5,39	0,7	7,53	0,14
17	7,89	0,13	4,29	0	5,47	0,83	7,57	0,16
21	7,94	0,06	4,29	0	6,24	0,5	7,66	0,16
24	7,83	0,08	4,29	0	6,43	0,55	7,74	0,16

Вышеуказанные данные также представлены на фигуре 13.

Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что все GalNAc конъюгированные анти-HBV антисмысловые олигомеры способны снижать сывороточные уровни HBsAG, HBeAG и геномной ДНК HBV до уровня меньшего, чем таковой для солевого раствора. В частности SEQ ID NO 807, 814, 815 и 825 показывают очень эффективное снижение HBsAG даже при промежуточных дозах. При наивысшей дозе снижение антигена поддерживается по меньшей мере 11 дней после окончания лечения для SEQ ID NO 807 и 815. SEQ ID 814, 815 и 825 демонстрируют наиболее эффективное снижение вирусной сывороточной ДНК, демонстрируя в частности сильное влияние на вирусные полимеразо-экспрессирующие транскрипты.

Пример 6

Сравнение антивирусной эффективности различных путей введения

В данном исследовании применяли AAV/HBV мышиную модель, как описано в примере 3. GalNAc конъюгированный анти-HBV LNA олигомер тестировали в различных дозах, применяя или подкожный (ПК) или внутривенный (ВВ) путь введения с солевым раствором в качестве контроля на мышах C57BL/6 со стабильной вирусемией.

Мышам вводили дозу подкожно или внутривенно дважды в неделю в течение двух недель на день 0, 3, 6 и 9 в дозе в мг/кг на инъекцию, указанную в таблицах ниже. Поверхностный антиген HBV (HBsAg), HBV е антиген (HBeAg) и геномную ДНК HBV в сыворотке измеряли в указанные дни при помощи способов, описанных в разделе «Материалы и методы». Мышей наблюдали в течение 23 дней после первого дозирования.

Результаты приведены в таблицах ниже.

Таблица 13А: сывороточный уровень HBsAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при подкожном введении дозы в указанных концентрациях дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			0,2 мг/кг		1,0 мг/кг		5,0 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	4,64	0,11	4,55	0,08	4,46	0,13	4,69	0,07
3	4,61	0,11	4,44	0,06	3,80	0,22	3,64	0,10
6	4,58	0,07	4,29	0,08	3,33	0,19	2,54	0,12
9	4,57	0,10	4,11	0,05	2,98	0,20	1,83	0,14
13	4,67	0,08	3,93	0,18	2,85	0,23	2,00	0,08
16	4,61	0,08	3,98	0,15	2,93	0,19	2,05	0,09
20	4,52	0,08	4,08	0,11	3,11	0,31	1,98	0,11
23	4,25	0,52	3,97	0,26	3,30	0,33	2,05	0,16

Таблица 13В: сывороточный уровень HBsAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при введение дозы в указанной концентрации внутривенно дважды в неделю

B	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			0,2 мг/кг		1,0 мг/кг		5,0 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	4,64	0,11	4,61	0,09	4,60	0,11	4,63	0,12
3	4,61	0,11	4,39	0,06	4,19	0,12	3,93	0,11
6	4,58	0,07	4,13	0,05	3,69	0,13	3,17	0,13
9	4,57	0,10	3,91	0,12	3,36	0,15	2,73	0,20
13	4,67	0,08	3,72	0,21	3,16	0,02	2,36	0,14
16	4,61	0,08	3,70	0,30	3,14	0,14	2,47	0,16
20	4,52	0,08	3,86	0,28	3,31	0,14	2,57	0,12
23	4,25	0,52	3,99	0,34	3,59	0,13	2,86	0,11

Таблица 14А: сывороточный уровень HBeAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при подкожном введении дозы в указанной концентрации дважды в неделю.

А	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			0,2 мг/кг		1,0 мг/кг		5,0 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	3,57	0,06	3,57	0,04	3,57	0,04	6,85	0,60
3	3,63	0,04	3,43	0,03	2,87	0,07	5,74	0,82
6	3,61	0,04	3,28	0,03	2,42	0,09	5,27	0,60
9	3,63	0,05	3,15	0,03	2,14	0,09	4,57	0,40
13	3,49	0,07	2,84	0,09	2,01	0,05	4,30	LLOQ
16	3,53	0,06	3,06	0,04	2,09	0,06	4,30	LLOQ
20	3,56	0,05	3,21	0,03	2,24	0,08	4,30	LLOQ
23	3,64	0,06	3,29	0,03	2,46	0,09	4,85	0,54

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

Таблица 14В: сывороточный уровень HBeAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при внутривенном введении дозы в указанной концентрации дважды в неделю

В	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			0,2 мг/кг		1,0 мг/кг		5,0 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg		HBeAg	
Ден ь	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.	Сыворо точный уровень	С.о.
0	3,57	0,06	3,65	0,06	3,62	0,04	3,61	0,08
3	3,63	0,04	2,13	0,06	3,37	0,05	2,96	0,03
6	3,61	0,04	1,59	0,05	3,05	0,04	2,52	0,07
9	3,63	0,05	1,39	0,07	2,88	0,06	2,35	0,03
13	3,49	0,07	1,55	0,03	2,63	0,04	2,10	0,04
16	3,53	0,06	1,59	0,04	2,73	0,06	2,18	0,08
20	3,56	0,05	1,60	0,03	3,01	0,06	2,37	0,11
23	3,64	0,06	1,64	0,08	3,22	0,05	2,60	0,07

Таблица 15А: сывороточный уровень ДНК HBV ($\log_{10}$ (число копий)) при подкожном введении доз в указанных концентрациях дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			0,2 мг/кг		1,0 мг/кг		5,0 мг/кг	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	6,50	0,21	6,56	0,19	6,85	0,60	6,48	0,14
3	6,65	0,31	6,30	0,33	5,74	0,82	4,34	LLOQ
6	6,83	0,31	6,20	0,33	5,27	0,60	4,34	LLOQ
9	6,94	0,37	5,90	0,32	4,57	0,40	4,73	0,67
13	7,13	0,21	5,82	0,88	4,30	LLOQ	4,56	0,46
16	7,12	0,31	6,23	0,38	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ
20	7,06	0,17	6,27	0,35	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ
23	6,94	0,32	6,42	0,32	4,85	0,54	4,30	LLOQ

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

Таблица 15В: сывороточный уровень ДНК HBV ($\log_{10}$ (число копий)) при внутривенном введении доз в указанных концентрациях дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			0,2 мг/кг		1,0 мг/кг		5,0 мг/кг	
	ДНК		ДНК		ДНК		ДНК	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	6,50	0,21	6,71	0,59	6,62	0,23	6,71	0,45
3	6,65	0,31	6,20	0,59	5,50	0,43	5,24	0,69
6	6,83	0,31	5,50	0,90	4,62	0,48	4,34	LLOQ
9	6,94	0,37	5,18	0,85	4,34	LLOQ	4,34	LLOQ
13	7,13	0,21	5,05	0,76	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ
16	7,12	0,31	5,13	0,84	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ
20	7,06	0,17	5,50	0,80	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 807					
			0,2 мг/кг		1,0 мг/кг		5,0 мг/кг	
23	6,94	0,32	5,99	0,41	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

Данные также представлены на фигуре 14.

Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что введение GalNAc конъюгированных анти-HBV антисмысловых олигомеров более эффективно снижает сывороточные уровни HBsAg, HBeAg и геномной ДНК HBV до уровня меньшего, чем таковой для солевого раствора, в случае подкожного введения дозы, по сравнению с внутривенным введением.

Пример 7

Сравнение конъюгированных и неконъюгированных олигонуклеотидов

В данном исследовании применяли мышиную модель AAV/HBV, как описано в примере 3. Неконъюгированные и (SEQ ID NO 308 и 303) и GalNAc конъюгированные (SEQ ID NO 807 и 815) анти-HBV LNA олигомеры тестировали при эквимоллярных дозах олигомера с солевым раствором в качестве контроля на мышах C57BL/6 со стабильной вирусемией.

Мышам подкожно вводили дозу дважды в неделю в течение двух недель на день 0, 3, 6 и 9 в дозе в мг/кг на инъекцию, указанной в таблицах ниже. HBV поверхностный антиген (HBsAg), HBV е антиген (HBeAg) и геномную ДНК HBV в сыворотке измеряли в указанные дни при помощи способов описанных в разделе «Материалы и методы». Мышей наблюдали в течение 23 дней.

Результаты приведены в таблицах ниже.

Таблица 16A-B: сывороточный уровень HBsAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при введение эквимоллярных концентрация дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 308		SEQ ID NO 807	
			5 мг/кг		7,1 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg	
День	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.
0	4,63	0,12	4,70	0,05	4,74	0,06
3	4,67	0,09	4,44	0,14	3,79	0,19

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 308		SEQ ID NO 807	
			5 мг/кг		7,1 мг/кг	
6	4,63	0,11	3,91	0,44	2,68	0,15
9	4,62	0,10	3,50	0,44	2,09	0,09
13	4,64	0,06	3,27	0,43	1,84	0,09
16	4,56	0,05	3,20	0,53	1,72	0,05
20	4,69	0,03	3,61	0,54	1,97	0,29
23	4,67	0,10	3,96	0,34	1,78	0,11

B	Солевой раствор		SEQ ID NO 303		SEQ ID NO 815	
			1 мг/кг		1,5 мг/кг	
	HBsAg		HBsAg		HBsAg	
Ден ь	Сывороточн ый уровень	С.о.	Сывороточны й уровень	С.о.	Сывороточн ый уровень	С.о.
0	4,63	0,28	4,49	0,54	4,62	0,25
3	4,70	0,17	4,58	0,38	3,31	0,09
6	4,84	0,12	4,78	0,17	3,21	0,14
9	4,81	0,13	4,81	0,13	2,64	0,22
13	4,86	0,12	4,91	0,06	2,63	0,58
16	4,83	0,13	4,85	0,10	2,04	0,57
20	4,73	0,18	4,68	0,14	2,26	0,58
23	4,66	0,20	4,48	0,40	2,74	0,64

Таблица 17А-В: сывороточный уровень HBeAg ($\log_{10}(\text{МЕ/мл})$) при введении доз в эквивалентных концентрациях дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 308		SEQ ID NO 807	
			5 мг/кг		7,1 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg	
Ден ь	Сывороточн ый уровень	С.о.	Сывороточны й уровень	С.о.	Сывороточн ый уровень	С.о.
0	3,83	0,04	3,79	0,05	3,82	0,02
3	3,74	0,02	3,39	0,08	2,24	0,04
6	3,69	0,02	3,07	0,02	1,67	0,04
9	3,68	0,03	2,82	0,04	1,48	0,05
13	3,66	0,03	2,66	0,03	1,53	0,02

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 308		SEQ ID NO 807	
			5 мг/кг		7,1 мг/кг	
16	3,69	0,03	2,75	0,03	1,21	0,07
20	3,66	0,04	3,01	0,02	1,48	0,07
23	3,63	0,04	3,10	0,05	1,34	0,09

B	Солевой раствор		SEQ ID NO 303		SEQ ID NO 815	
			1 мг/кг		1,5 мг/кг	
	HBeAg		HBeAg		HBeAg	
Ден ь	Сывороточн ый уровень	С.о.	Сывороточны й уровень	С.о.	Сывороточн ый уровень	С.о.
0	3,82	0,03	3,74	0,04	3,80	0,06
3	3,82	0,03	3,78	0,02	2,48	0,10
6	3,85	0,02	3,83	0,06	2,70	0,05
9	3,81	0,03	3,75	0,02	2,29	0,07
13	3,84	0,02	3,84	0,03	2,45	0,08
16	3,84	0,04	3,80	0,02	2,19	0,02
20	3,78	0,04	3,73	0,04	2,27	0,06
23	3,79	0,03	3,79	0,01	2,60	0,04

Таблица 18А-В: сывороточный уровень ДНК HBV ($\log_{10}$ (число копий)) при введении доз в эквимоллярных концентрациях дважды в неделю

A	Солевой раствор		SEQ ID NO 308		SEQ ID NO 807	
	ДНК		ДНК		ДНК	
			5 мг/кг		7,1 мг/кг	
Ден ь	Сывороточн ый уровень	С.о.	Сывороточны й уровень	С.о.	Сывороточн ый уровень	С.о.
0	6,64	0,31	6,53	0,26	6,77	0,57
3	6,58	0,42	5,18	0,88	4,86	0,58
6	7,25	0,49	5,05	0,73	4,43	0,18
9	7,14	0,23	4,54	0,37	4,32	LLOQ
13	7,32	0,33	4,30	LLOQ	4,30	LLOQ
16	7,28	0,27	4,41	0,19	4,30	LLOQ
20	7,23	0,31	4,63	0,57	4,30	LLOQ
23	7,43	0,28	5,23	0,93	4,30	LLOQ

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

В	Солевой расствор		SEQ ID NO 303		SEQ ID NO 815	
	ДНК		ДНК		ДНК	
			1 мг/кг		1,5 мг/кг	
Ден ь	Сывороточн ый уровень	С.о.	Сывороточный уровень	С.о.	Сывороточн ый уровень	С.о.
0	7,89	0,16	7,91	0,42	7,91	0,23
3	8,28	0,13	8,06	0,41	6,54	0,25
6	8,03	0,13	7,94	0,20	5,38	0,63
9	8,19	0,13	8,07	0,14	4,30	LLOQ
13	8,37	0,16	8,31	0,13	4,30	LLOQ
16	8,41	0,19	8,16	0,18	4,30	LLOQ
20	8,23	0,09	7,94	0,19	4,30	LLOQ
23	8,20	0,06	7,89	0,28	4,30	LLOQ

LLOQ - нижний предел количественного вычисления

Данные также представлены на Фигуре 15.

Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что введение GalNAc конъюгированных анти-HBV антисмысловых олигомеров более эффективно снижает сывороточные уровни HBsAG и HBeAG до уровня меньшего, чем таковой для солевого раствора, в случае подкожного введения дозы по сравнению с внутривенным введением. ДНК HBV в сыворотке снижается с эквивалентной эффективностью двумя способами доставки, хотя ограничение исследования препятствует выявлению различий при высоких дозах.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патент и патенты, процитированные в данном документе включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте и в той же степени, как если бы каждая ссылка была бы отдельно и специально указана для включения посредством ссылки и изложена во всей их полноте в данном документе (с максимальной степенью, разрешенной правом). Все заголовки и подзаголовки применены в данном документе только для удобства и не должны трактоваться как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом. Применение любых и всех примеров или референсных выражений (например, «такой как»), предложенных в данном документе предназначено исключительно для иллюстрации изобретения и не ограничивают объем

изобретения, если не указано иное. Отсутствие формулировки в описании должно трактоваться в качестве указания на то, что любой незаявленный элемент по существу не является необходимым для практического воплощения изобретения. Цитирование и включение патентных документов в данный документ приведено только для справки и не отражает оценки действительности, патентоспособности и/или правового обеспечения таких патентных документов. Данное изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, определенного в прилагаемой формуле изобретения как допущено применяемыми правовыми нормами.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> F. Hoffmann la Roche AG

<120> ОЛИГОМЕРЫ И ОЛИГОМЕРНЫЕ КОНЬЮГАТЫ

<130> 32180

<150> GB1408623.5

<151> 2014-05-15

<160> 862

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 746

<212> ДНК

<213> Вирус гепатита В

<400> 1

aacccccact ggctggggct tggatcatggg ccacagcgc gtgcgtggaa ccttttcggc	60
tcctctgccg atccatactg cggaactcct agccgcttgt tttgctcgca gcaggctctgg	120
agcaaacatt atcgggactg ataactctgt tgtcctctcc cgcaaatata catcgatatcc	180
atggctgcta ggctgtgctg ccaactggat cctgcgcggg acgtcctttg tttacgtccc	240
gtcggcgctg aatcctgcgg acgacccttc tcggggctgc ttgggactct ctgcctccct	300
tctccgtctg ccgttccgac cgaccacggg gcgcacctct ctttacgcgg actccccgtc	360
tgtgccttct catctgccg accgtgtgca cttcgcttca cctctgcacg tcgcatggag	420
accaccgtga acgcccaccg aatgttgccc aaggctcttac ataagaggac tcttggaactc	480
tctgcaatgt caacgaccga ccttgaggca tacttcaaag actgtttgtt taaagactgg	540
gaggagttag gggaggagat tagattaaag gtctttgtac taggaggctg taggcataaa	600
ttggctctgc caccagcacc atgcaacttt ttcacctctg cctaatacgc tcttggtcat	660
gtcctactgt tcaagcctcc aagctgtgcc ttgggtggct ttggggcatg gacatcgacc	720
cttataaaga atttggagct actgtg	746

<210> 2

<211> 1969

<212> ДНК

<213> Вирус гепатита В

<400> 2

cactcatcct caggccatgc agtggaattc cacaaccttt caccaaactc tgcaagatcc	60
cagagtgaga ggctgtatt tcctgctgg tggctccagt tcaggagcag taaacctgt	120
tccgactact gcctctccct tatcgtcaat cttctcgagg attggggacc ctgcgctgaa	180
catggagaac atcacatcag gattcctagg accccttctc gtgttacagg cgggggtttt	240
cttggttgaca agaactctca caataccgca gagtctagac tcgtggtgga cttctctcaa	300

ttttctaggg ggaactaccg tgtgtcttgg ccaaaattcg cagtcccca cctccaatca	360
ctcaccaacc tcctgtcctc caacttgtcc tggttatcgc tggatgtgtc tggggcgttt	420
tatcatcttc ctcttcatcc tgctgctatg cctcatcttc ttgttggttc ttctggacta	480
tcaaggtatg ttgcccgttt gtcctctaatt tccaggatcc tcaaccacca gcacgggacc	540
atgccgaacc tgcatgacta ctgctcaagg aacctctatg tatccctcct gttgctgtac	600
caaaccttcg gacggaaatt gcacctgtat tcccatccca tcatcctggg ctttcggaaa	660
attcctatgg gagtgggcct cagcccgttt ctcttggtc agtttactag tgccatttgt	720
tcagtgggtc gtagggcttt cccctactgt ttggctttca gttatatgga tgatgtggta	780
ttgggggcca agtctgtaca gcatcttgag tcccttttta ccgctgttac caattttctt	840
ttgtctttgg gtatacattt aaaccctaac aaaacaaaga gatgggggta ctctctgaat	900
tttatgggtt atgtcattgg aagttatggg tccttgccac aagaacacat cataaaaaa	960
atcaaagaat gttttagaaa acttcctatt aacaggccta ttgattggaa agtatgtcaa	1020
cgaattgtgg gtcttttggg ttttgctgcc ccatttacac aatgtgggta tcctgcgtta	1080
atgcccttgt atgcatgtat tcaatctaag caggctttca ctttctcgcc aacttacaag	1140
gcctttctgt gtaaacaata cctgaacctt taccctgttg cccggcaacg gccaggctctg	1200
tgccaagtgt ttgctgacgc aacccccact ggctggggct tggatcatggg ccatcagcgc	1260
gtgcgtggaa ctttttcggc tcctctgccg atccatactg cggaactcct agccgcttgt	1320
tttgctcgca gcaggctctg agcaaacatt atcgggactg ataactctgt tgtcctctcc	1380
cgcaaatata catcgatatc atggctgcta ggctgtgctg ccaactggat cctgcgcggg	1440
acgtcctttg ttacgtccc gtcggcgctg aatcctgcgg acgacccttc tcggggtcgc	1500
ttgggactct ctcgctccct tctccgtctg ccgttccgac cgaccacggg gcgcacctct	1560
ctttacgcgg actccccgtc tgtgccttct catctgccg accgtgtgca cttegttca	1620
cctctgcacg tcgcatggag accaccgtga acgcccacg aatgttgccc aaggctcttac	1680
ataagaggac tcttggaact tctgcaatgt caacgaccga ccttgaggca tacttcaaag	1740
actgtttgtt taaagactgg gaggagtgg gggaggagat tagattaaag gtctttgtac	1800
taggaggctg taggcataaa ttggctctgc caccagcacc atgcaacttt ttcacctctg	1860
cctaatacatc tcttgttcat gtcctactgt tcaagcctcc aagctgtgcc ttgggtggct	1920
ttggggcatg gacatcgacc cttataaaga atttggagct actgtggag	1969

<210> 3

<211> 3182

<212> ДНК

<213> Вирус гепатита В

<400> 3

aattccacaa cttttcacca aactctgcaa gatcccagag tgagaggcct gtatttcctt	60
---	----

gctggtggct ccagttcagg agcagtaaac cctgttccga ctactgcctc tcccttatcg	120
tcaatcttct cgaggattgg ggaccctgcg ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc	180
ctaggacccc ttctcgtggt acaggcgggg tttttcttgt tgacaagaat cctcacaata	240
ccgcagagtc tagactcgtg gtggacttct ctcaattttc taggggggaac taccgtgtgt	300
cttggccaaa attcgcagtc cccaacctcc aatcactcac caacctcctg tcctccaact	360
tgtcctgggt atcgctggat gtgtctgctg cgttttatca tcttcctctt catcctgctg	420
ctatgcctca tcttcttggt ggttcttctg gactatcaag gtatgttgcc cgtttgtcct	480
ctaattccag gatcctcaac caccagcacg ggaccatgcc gaacctgcat gactactgct	540
caaggaacct ctatgtatcc ctctgttgc tgtaccaaac cttcggacgg aaattgcacc	600
tgtattccca tcccatcatc ctgggctttc ggaaaattcc tatgggagtg ggctcagcc	660
cgtttctcct ggctcagttt actagtgcc a ttgttctagt ggttcgtagg gctttcccc	720
actgtttggc tttcagttat atggatgatg tggattggg ggccaagtct gtacagcatc	780
ttgagtcctt ttttaccgct gttaccaatt ttcttttgtc tttgggtata catttaaacc	840
ctaacaaaac aaagagatgg ggttactctc tgaattttat gggttatgtc attggaagtt	900
atgggtcctt gccacaagaa cacatcatc aaaaaatcaa agaattgttt agaaaacttc	960
ctattaacag gcctattgat tggaaagtat gtcaacgaat tgtgggtctt ttgggttttg	1020
ctgccccatt tacacaatgt gggtatcctg cgttaatgcc cttgtatgca tgtattcaat	1080
ctaagcaggc tttcactttc tcgccaaactt acaaggcctt tctgtgtaaa caatacctga	1140
acctttacc cgttgcccgg caacggccag gtctgtgcc a gtgtttgct gacgcaaccc	1200
ccactggctg gggcttggtc atgggccatc agcgcgtgcg tggaacctt tcggctcctc	1260
tgccgatcca tactgcggaa ctctagccg cttgttttgc tcgcagcagg tctggagcaa	1320
acattatcgg gactgataac tctgttgtcc tctcccgcaa atatacatcg tatccatggc	1380
tgctaggctg tgctgccaac tggatcctgc gcgggacgtc ctttgtttac gtcccgtcgg	1440
cgctgaatcc tgcggacgac ctttctcggg gtgcgttggg actctctcgt ccccttctcc	1500
gtctgccgtt ccgaccgacc acggggcgca cctctcttta cgcggactcc ccgtctgtgc	1560
cttctcatct gccggaccgt gtgcacttcg cttcacctct gcacgtcgca tggagaccac	1620
cgtgaacgcc caccgaatgt tgcccaaggc cttacataag aggactcttg gactctctgc	1680
aatgtcaacg accgaccttg aggcatactt caaagactgt ttgttttaaag actgggagga	1740
gttgggggag gagattagat taaaggctt tgtactagga ggctgtaggc ataaattggt	1800
ctgcgcacca gcacatgca actttttcac ctctgcctaa tcctctcttg ttcatgtcct	1860
actgttcaag cctccaagct gtgccttggg tggctttggg gcatggacat cgacccttat	1920
aaagaatttg gagctactgt ggagttactc tcgtttttgc cttctgactt ctttccttca	1980

gtacgagatc ttctagatac cgcctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctcctgag	2040
cattgttcac ctcaccatac tgcactcagg caagcaattc tttgctgggg ggaactaatg	2100
actctagcta cctgggtggg tgttaatttg gaagatccag catctagaga cctagtagtc	2160
agttatgtca acactaatat gggcctaaag ttcaggcaac tcttgtgggt tcacatttct	2220
tgtctcactt ttggaagaga aaccgttata gagtatttgg tgtctttcgg agtgtggatt	2280
cgcactctc cagcttatag accaccaaat gccctatcc tatcaacact tccggaaact	2340
actgttggtta gacgacgagg caggtcccct agaagaagaa ctccctcgcc tcgcagacga	2400
aggtctcaat cgccgcgtcg cagaagatct caatctcggg aacctcaatg ttagtattcc	2460
ttggactcat aaggtgggga actttactgg tctttattct tctactgtac ctgtctttaa	2520
tcctcattgg aaaacaccat cttttcctaa tatacattta caccaagaca ttatcaaaaa	2580
atgtgaacag tttgtaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat	2640
gcctgctagg ttttatccaa aggttaccaa atatttacca ttggataagg gtattaaacc	2700
ttattatcca gaacatctag ttaatcatta cttccaaact agacactatt tacacactct	2760
atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgctcat tttgtgggtc	2820
accatattct tgggaacaag atctacagca tggggcagaa tctttccacc agcaatcctc	2880
tgggattctt tcccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaaatccag	2940
attgggactt caatcccaac aaggacacct ggccagacgc caacaaggta ggagctggag	3000
cattcgggct gggtttcacc ccaccgcacg gaggcctttt ggggtggagc cctcaggctc	3060
agggcatact acaaactttg ccagcaaatc cgctcctgc ctccaccaat cgccagacag	3120
gaaggcagcc taccgctg tctccacctt tgagaaacac tcatcctcag gccatgcagt	3180
gg	3182

<210> 4
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> олигонуклеотидный мотив

<400> 4
 gaaccactga acaaa

15

<210> 5
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

<220>
 <223> олигонуклеотидный мотив

<400> 5 сгаассастg аасааа	16
<210> 6 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 6 сгаассастg аасаа	15
<210> 7 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 7 сгаассастg ааса	14
<210> 8 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 8 сгаассастg аас	13
<210> 9 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 9 сгсгастатg гатсг	15
<210> 10 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 10 сгсгастатgg атс	13

<210>	11	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	11	
	gcgtaaagag aggt	14
<210>	12	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	12	
	cgcgtaaaga gaggt	15
<210>	13	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	13	
	gcgtaaagag agg	13
<210>	14	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	14	
	agaaggсаса gасgg	15
<210>	15	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	15	
	gаgаaggсас агасgg	16
<210>	16	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	16	
	gaagtgcaca cgg	13
<210>	17	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	17	
	gcgaagtgca cacgg	15
<210>	18	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	18	
	agcgaagtgc acacgg	16
<210>	19	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	19	
	cgaagtgcac acg	13
<210>	20	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	20	
	agcgaagtgc acacg	15
<210>	21	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 21 aagcgaagtg cacacg	16
<210> 22 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 22 gaagcgaagt gsaca	15
<210> 23 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 23 ggtgaagcga agtgca	16
<210> 24 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 24 ggtgaagcga agtgс	15
<210> 25 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 25 aggtgaagcg aagtgc	16
<210> 26 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 26 aggtgaagcg aagtg	15

<210>	27	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	27	
	aggtgaagcgc aagt	14
<210>	28	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	28	
	cagaggtgaa gcga	14
<210>	29	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	29	
	aaaaccccgcc ctgt	14
<210>	30	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	30	
	aaaaccccgcc ctg	13
<210>	31	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	31	
	acgagtctag actct	15
<210>	32	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	32	
	cacgagtcta gactct	16
<210>	33	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	33	
	acgagtctag actc	14
<210>	34	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	34	
	cacgagtcta gactc	15
<210>	35	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	35	
	ccacgagtct agactc	16
<210>	36	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	36	
	acgagtctag act	13
<210>	37	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 37 cacgagtcta gact	14
<210> 38 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 38 ccacgagtct agact	15
<210> 39 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 39 accacgagtc tagact	16
<210> 40 <211> 12 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 40 acgagtctag ac	12
<210> 41 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 41 cacgagtcta gac	13
<210> 42 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 42 ccacgagtct agac	14

<210>	43	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	43	
	accacgagtc tagac	15
<210>	44	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	44	
	caccacgagt ctagac	16
<210>	45	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	45	
	accacgagtc taga	14
<210>	46	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	46	
	caccacgagt ctaga	15
<210>	47	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	47	
	ссaccacgag tctaga	16
<210>	48	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	48	
	ссассасgag tctag	15
<210>	49	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	49	
	tссассасga gtctag	16
<210>	50	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	50	
	ссассасgag tcta	14
<210>	51	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	51	
	tссассасga gtcta	15
<210>	52	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	52	
	gtссассасg agtcta	16
<210>	53	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 53 tccaccacga gtct	14
<210> 54 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 54 gtccaccacg agtct	15
<210> 55 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 55 agtccaccac gagtct	16
<210> 56 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 56 gtccaccacg agtc	14
<210> 57 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 57 agtccaccac gagtc	15
<210> 58 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 58 aagtccacca cgagtc	16

<210>	59	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	59	
	agtccaccac gagt	14
<210>	60	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	60	
	aagtccacca cgagt	15
<210>	61	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	61	
	gaagtccacc acgagt	16
<210>	62	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	62	
	aagtccacca cgag	14
<210>	63	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	63	
	gaagtccacc acgag	15
<210>	64	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	64	
	agaagtccac cacgag	16
<210>	65	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	65	
	agaagtccac cacga	15
<210>	66	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	66	
	gagaagtcca ccacga	16
<210>	67	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	67	
	gagaagtcca ccacg	15
<210>	68	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	68	
	agagaagtcc accacg	16
<210>	69	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 69 gagagaagtc сассас	16
<210> 70 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 70 gagagaagtc сасса	15
<210> 71 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 71 tgagagaagt ссасса	16
<210> 72 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 72 gagagaagtc сасс	14
<210> 73 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 73 tgagagaagt ссасс	15
<210> 74 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 74 tgagagaagt ссас	14

<210>	75	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	75	
	aaaасгссгс ага	13
<210>	76	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	76	
	taaaасгссг сага	14
<210>	77	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	77	
	ataaaасгсс гсага	15
<210>	78	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	78	
	gataaaасгс сгсага	16
<210>	79	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	79	
	ataaaасгсс гсаг	14
<210>	80	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	80	
	gataaaасгс сгсаг	15
<210>	81	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	81	
	tgataaaасг ссгсаг	16
<210>	82	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	82	
	ataaaасгсс гса	13
<210>	83	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	83	
	gataaaасгс сгса	14
<210>	84	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	84	
	tgataaaасг ссгса	15
<210>	85	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 85 atgataaaaac gccgca	16
<210> 86 <211> 12 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 86 ataaaaacgcc gc	12
<210> 87 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 87 gataaaaacgc cgc	13
<210> 88 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 88 tgataaaaacg ccgc	14
<210> 89 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 89 atgataaaaac gccgc	15
<210> 90 <211> 12 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 90 gataaaaacgc cg	12

<210>	91	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	91	
	tgataaaacg ccg	13
<210>	92	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	92	
	atgataaaac gccg	14
<210>	93	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	93	
	tgataaaacg cc	12
<210>	94	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	94	
	atgataaaac gcc	13
<210>	95	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	95	
	atgataaaac gc	12
<210>	96	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	96	
	tagcagcagg atg	13
<210>	97	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	97	
	atagcagcag gatg	14
<210>	98	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	98	
	catagcagca ggatg	15
<210>	99	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	99	
	gcatagcagc aggatg	16
<210>	100	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	100	
	gcatagcagc aggat	15
<210>	101	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 101 ggcatagcag caggat	16
<210> 102 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 102 gaggcatagc agcagg	16
<210> 103 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 103 tgaggcatag cagcag	16
<210> 104 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 104 tgaggcatag cagca	15
<210> 105 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 105 atgaggcata gcagca	16
<210> 106 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 106 tgaggcatag cagc	14

<210>	107	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	107	
	atgaggcata gcagc	15
<210>	108	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	108	
	gatgaggcat agcagc	16
<210>	109	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	109	
	gatgaggcat agcag	15
<210>	110	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	110	
	agatgaggca tagcag	16
<210>	111	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	111	
	gatgaggcat agca	14
<210>	112	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	112	
	agatgaggca tagca	15
<210>	113	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	113	
	aagatgaggc atagca	16
<210>	114	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	114	
	aagaagatga ggcata	16
<210>	115	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	115	
	aagaagatga ggcac	15
<210>	116	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	116	
	tgggatggga ataca	15
<210>	117	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 117 atgggatggg aataca	16
<210> 118 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 118 tgggatggga atac	14
<210> 119 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 119 atgggatggg aatac	15
<210> 120 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 120 gatgggatgg gaatac	16
<210> 121 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 121 atgggatggg aata	14
<210> 122 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 122 gatgggatgg gaata	15

<210>	123	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	123	
	gatgggatgg gaat	14
<210>	124	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	124	
	aaccactgaa caaa	14
<210>	125	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	125	
	сгаaccactg aa	12
<210>	126	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	126	
	gggggaaagc cct	13
<210>	127	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	127	
	tgggggaaag ccct	14
<210>	128	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	128	
	gsaacggggt aaagg	15
<210>	129	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	129	
	gsaacggggt aaag	14
<210>	130	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	130	
	gsaacggggt aaa	13
<210>	131	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	131	
	agcaaasact tggca	15
<210>	132	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	132	
	cagcaaasac ttggca	16
<210>	133	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 133 cagcaaасac ttggc	15
<210> 134 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 134 tcagcaaаса cttggc	16
<210> 135 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 135 tcagcaaаса cttgg	15
<210> 136 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 136 gcagtatgga tcg	13
<210> 137 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 137 cgcagtatgg atcg	14
<210> 138 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 138 tccgcagtat ggatcg	16

<210>	139	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	139	
	ccgcagtatg gatc	14
<210>	140	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	140	
	tccgcagtat ggatc	15
<210>	141	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	141	
	cgcagtatgg at	12
<210>	142	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	142	
	ccgcagtatg gat	13
<210>	143	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	143	
	tccgcagtat ggat	14
<210>	144	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	144	
tccgcagtat gga		13
<210>	145	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	145	
ttccgcagta tg		12
<210>	146	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	146	
cgtaaagaga ggt		13
<210>	147	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	147	
ccgcgtaaaag agaggt		16
<210>	148	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	148	
cgtaaagaga gg		12
<210>	149	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 149 cgcgtaaaga gagg	14
<210> 150 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 150 ccgcgtaaag agagg	15
<210> 151 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 151 cgcgtaaaga gag	13
<210> 152 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 152 ccgcgtaaag agag	14
<210> 153 <211> 12 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 153 cgcgtaaaga ga	12
<210> 154 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 154 ccgcgtaaag aga	13

<210>	155	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	155	
	ccgcgtaaaag ag	12
<210>	156	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	156	
	ggcacaagacg gggag	15
<210>	157	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	157	
	aggcacaagac ggggag	16
<210>	158	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	158	
	ggcacaagacg ggga	14
<210>	159	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	159	
	aggcacaagac gggga	15
<210>	160	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	160	
	aaggcasaga cgggga	16
<210>	161	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	161	
	aggcasagac gggg	14
<210>	162	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	162	
	aaggcasaga cgggg	15
<210>	163	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	163	
	gaaggcasag acgggg	16
<210>	164	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	164	
	agaaggcaca gacggg	16
<210>	165	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 165 gagaaggcac agacg	15
<210> 166 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 166 cgaagtgcac acgg	14
<210> 167 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 167 gcgaagtgsa cacg	14
<210> 168 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 168 gcgaagtgsa cac	13
<210> 169 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 169 agcgaagtgc acac	14
<210> 170 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 170 aagcgaagtg cacac	15

<210>	171	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	171	
	gaagcgaagt gcacac	16
<210>	172	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	172	
	agcgaagtgc aca	13
<210>	173	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	173	
	aagcgaagtg caca	14
<210>	174	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	174	
	tgaagcgaag tgcaca	16
<210>	175	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	175	
	aagcgaagtg cac	13
<210>	176	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	176	
	gaagcgaagt gcac	14
<210>	177	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	177	
	tgaagcgaag tgac	15
<210>	178	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	178	
	gtgaagcga gtgcac	16
<210>	179	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	179	
	aagcgaagtg ca	12
<210>	180	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	180	
	gaagcgaagt gca	13
<210>	181	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 181 tgaagcgaag tgca	14
<210> 182 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 182 gtgaagcgaag gtgca	15
<210> 183 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 183 tgaagcgaag tgc	13
<210> 184 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 184 gtgaagcgaag gtgc	14
<210> 185 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 185 gtgaagcgaag gtg	13
<210> 186 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 186 ggtgaagcga agtg	14

<210>	187	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	187	
	gaggtgaagc gaagtg	16
<210>	188	
<211>	12	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	188	
	gtgaagcga gt	12
<210>	189	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	189	
	ggtgaagcga agt	13
<210>	190	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	190	
	gaggtgaagc gaagt	15
<210>	191	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	191	
	agaggtgaag cgaagt	16
<210>	192	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	192	
	agaggtgaag cgaag	15
<210>	193	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	193	
	сagaggtgaa gcgaag	16
<210>	194	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	194	
	agaggtgaag cгаа	14
<210>	195	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	195	
	сagaggtgaa gcгаа	15
<210>	196	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	196	
	gcagaggtga агсгаа	16
<210>	197	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 197 gcagaggtga agcga	15
<210> 198 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 198 tgcagaggtg aagcga	16
<210> 199 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 199 tgcagaggtg aagcga	15
<210> 200 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 200 gtgcagaggt gaagcga	16
<210> 201 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 201 cgtgcagagg tgaagc	16
<210> 202 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 202 cgtgcagagg tgaag	15

<210>	203	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	203	
	acgtgcagag gtgaag	16
<210>	204	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	204	
	cgtgcagagg tga	14
<210>	205	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	205	
	acgtgcagag gtga	15
<210>	206	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	206	
	cgtgcagagg tga	13
<210>	207	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	207	
	acgtgcagag gtga	14
<210>	208	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	208	
	cgttcacggt ggt	13
<210>	209	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	209	
	ctcaaggtcg gtc	13
<210>	210	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	210	
	cstcaaggtc ggt	13
<210>	211	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	211	
	gcstcaagggt cggt	14
<210>	212	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	212	
	acagtctttg aagta	15
<210>	213	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 213 tttatgccta cag	13
<210> 214 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 214 aatattatgcc taca	14
<210> 215 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 215 aatattatgcc tac	13
<210> 216 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 216 ccaatttatg cct	13
<210> 217 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 217 gcttgaggc ttgaa	15
<210> 218 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 218 agcttgagg cttgaa	16

<210>	219	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	219	
	gcttggaggc ttga	14
<210>	220	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	220	
	agcttggagg ctga	15
<210>	221	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	221	
	cagcttggag gcttga	16
<210>	222	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	222	
	gcttggaggc ttg	13
<210>	223	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	223	
	agcttggagg ctga	14
<210>	224	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	224	
	cagcttggag gcttg	15
<210>	225	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	225	
	acagcttggg ggcttg	16
<210>	226	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	226	
	cacagcttgg aggctt	16
<210>	227	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	227	
	cacagcttgg aggct	15
<210>	228	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	228	
	gcacagcttg gaggct	16
<210>	229	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 229 gcacagcttg gaggc	15
<210> 230 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 230 ggcacagctt ggaggc	16
<210> 231 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 231 aggcacagct tggagg	16
<210> 232 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 232 aggcacagct tggag	15
<210> 233 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 233 aaggcacagc ttggag	16
<210> 234 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 234 aaggcacagc ttgga	15

<210>	235	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	235	
	саaggсасag cttgga	16
<210>	236	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	236	
	aaggсасagс ttgg	14
<210>	237	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	237	
	саaggсасag cttgg	15
<210>	238	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	238	
	ссаaggсаса gcttgg	16
<210>	239	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	239	
	саaggсасag cttg	14
<210>	240	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	240	
	ссаaggсаса gcttg	15
<210>	241	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	241	
	ссаaggсаса gctt	14
<210>	242	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	242	
	tgсgaatсса сас	13
<210>	243	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	243	
	gtгсgaatсс асас	14
<210>	244	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	244	
	ggagtтcttc ttcta	15
<210>	245	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 245 gggagttctt cttcta	16
<210> 246 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 246 gggagttctt cttct	15
<210> 247 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 247 agggagttct tcttct	16
<210> 248 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 248 agggagttct tcttc	15
<210> 249 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 249 gagggagttc ttcttc	16
<210> 250 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 250 agggagttct tctt	14

<210>	251	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	251	
	gagggagttc ttctt	15
<210>	252	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	252	
	cgagggagtt cttctt	16
<210>	253	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	253	
	cgagggagtt cttct	15
<210>	254	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	254	
	gcgagggagt tcttct	16
<210>	255	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	255	
	gcgagggagt tcttc	15
<210>	256	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	256	
	ggcgagggag ttcttc	16
<210>	257	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	257	
	gcgagggagt tctt	14
<210>	258	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	258	
	ggcgagggag ttctt	15
<210>	259	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	259	
	aggcgaggga gttctt	16
<210>	260	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	260	
	gcgagggagt tct	13
<210>	261	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 261 ggcgagggag ttct	14
<210> 262 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 262 aggcgagga gttct	15
<210> 263 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 263 gagggcgagg agttct	16
<210> 264 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 264 ggcgagggag ttc	13
<210> 265 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 265 aggcgagga gttc	14
<210> 266 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 266 gagggcgagg agttc	15

<210>	267	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	267	
	cgaggcagg gagttc	16
<210>	268	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	268	
	aggcgaggga gtt	13
<210>	269	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	269	
	gaggcgagg agtt	14
<210>	270	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	270	
	cgaggcagg gagtt	15
<210>	271	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	271	
	gscaggcgag ggagtt	16
<210>	272	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	272	
	gaggsaggg agt	13
<210>	273	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	273	
	cgaggsagg gagt	14
<210>	274	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	274	
	gsgaggsag ggagt	15
<210>	275	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	275	
	tgsaggsca ggagt	16
<210>	276	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	276	
	cgaggsagg gag	13
<210>	277	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 277 gsgaggsgag gga	14
<210> 278 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 278 tgsgaggsga gga	15
<210> 279 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 279 ctgsgaggsg agga	16
<210> 280 <211> 12 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 280 sgaggsgag ga	12
<210> 281 <211> 13 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 281 gsgaggsgag gga	13
<210> 282 <211> 14 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 282 tgsgaggsga gga	14

<210> 283
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> олигонуклеотидный мотив

<400> 283
ctgcgaggcg aggga 15

<210> 284
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> олигонуклеотидный мотив

<400> 284
tctgcgaggc gagga 16

<210> 285
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> олигонуклеотидный мотив

<400> 285
tctgcgaggc gaggg 15

<210> 286
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> олигонуклеотидный мотив

<400> 286
gtctgcsagg sgaggg 16

<210> 287
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> олигонуклеотидный мотив

<400> 287
gttccsaaga atat 14

<210> 288
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	288	
	tggtcccaag aatat	15
<210>	289	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	289	
	gttcccaaga ata	13
<210>	290	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	290	
	tggtcccaag aata	14
<210>	291	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	291	
	ttgttcccaa gaata	15
<210>	292	
<211>	13	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	292	
	tggtcccaag aat	13
<210>	293	
<211>	14	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 293
ttgttcccaa gaat

14

<210> 294
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA (закрытая нуклеиновая кислота) антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфототиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 294
gaaccactga acaaa

15

<210> 295
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфототиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 295
сгаaccactg aaaaa

16

<210> 296
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 296
сгаассастг аасаа

15

<210> 297
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 297
сгаассастг ааса

14

<210> 298
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 298
сгаассастг аас

13

<210> 299
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 299
ccgcagtatg gatcg

15

<210> 300
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 300
cgagtatgg atc

13

<210> 301
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 301
gcgtaaagag aggt

14

<210> 302
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 302
cgcgtaaaga gaggt

15

<210> 303
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 303
gcgtaaagag agg

13

<210> 304
<211> 15

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 304
agaaggcaca gacgg

15

<210> 305
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 305
gagaaggcac agacgg

16

<210> 306
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 306
gaagtgcaca cgg

13

<210> 307
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 307
gcgaagtgc aacgg

15

<210> 308
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 308
agcgaagtgc aacagg

16

<210> 309

<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 309
cgaagtgcac acg

13

<210> 310
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 310
agcgaagtgc acacg

15

<210> 311
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 311

aagcgaagtg cacacg

16

<210> 312

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (5) .. (5)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 312

gaagcgaagt gsaca

15

<210> 313

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 313
ggtgaagcga agtgca

16

<210> 314
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 314
ggtgaagcga agtgс

15

<210> 315
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 315
aggtgaagcg aagtgc

16

<210> 316
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 316
aggtgaagcg aagtg

15

<210> 317
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 317
aggtgaagcg aagt

14

<210> 318
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 318
cagaggtgaa gcga

14

<210> 319
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 319
aaaaccccgс ctgt

14

<210> 320
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 320
aaaaccccgс ctg

13

<210> 321
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 321
acgagtctag actct

15

<210> 322
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 322
cacgagtcta gactct

16

<210> 323
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 323
acgagtctag actc

14

<210> 324
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 324
cacgagtcta gactc

15

<210> 325
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 325
ccacgagtct agactc

16

<210> 326
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 326
acgagtctag act

13

<210> 327
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 327
cacgagtcta gact

14

<210> 328
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 328
ccacgagtct agact

15

<210> 329
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 329
accacgagtc tagact

16

<210> 330
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 330
acgagtctag ac

12

<210> 331
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 331
cacgagtcta gac

13

<210> 332
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 332
ссасgagtct agac

14

<210> 333
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 333
ассасgagtc tagac

15

<210> 334
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 334
caccacgagt ctagac

16

<210> 335
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 335
accacgagtc taga

14

<210> 336
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 336
caccacgagt ctaga

15

<210> 337

<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 337
ссассасгag tctaga

16

<210> 338
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 338
ссассасгag tctag

15

<210> 339
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 339
tccaccacga gtctag

16

<210> 340
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 340
ссассасgag tcta

14

<210> 341
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 341
tccaccacga gtcta

15

<210> 342
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 342
gtccaccacg agtcta

16

<210> 343
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с

<222> (8) .. (8)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 343

tccaccacga gtct

14

<210> 344

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (9) .. (9)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 344

gtccaccacg agtct

15

<210> 345

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (10) .. (10)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 345
agtccaccac gagtct

16

<210> 346
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 346
gtccaccacg agtc

14

<210> 347
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 347
agtccaccac gagtc

15

<210> 348
<211> 16

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 348
aagtccacca cgagtc

16

<210> 349
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 349
agtccaccas gagt

14

<210> 350
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 350
aagtccacca cgagt

15

<210> 351
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (12) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 351
gaagtccacc acgagt

16

<210> 352
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (14)

<400> 352
aagtccacca cga

14

<210> 353
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (12) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 353
gaagtccacc asga

15

<210> 354
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (13) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 354
agaagtccac cacgag

16

<210> 355
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 355
agaagtccac cacga

15

<210> 356
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 356
gagaagtcca ccacga

16

<210> 357
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 357
gagaagtcca ccacg

15

<210> 358
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 358
agagaagtcc accacg

16

<210> 359
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 359
gagagaagtc caccac

16

<210> 360
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 360
gagagaagtc cacca

15

<210> 361
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 361
tgagagaagt ccacca

16

<210> 362
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 362
gagagaagtc cacc

14

<210> 363
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 363
tgagagaagt ccacc

15

<210> 364
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 364

tgagagaagt ccac

14

<210> 365
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 365
aaaacgssgc aga

13

<210> 366
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 366
taaaacgscg saga

14

<210> 367
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 367
ataaaacgscg gsaga

15

<210> 368
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 368
gataaaacgc cgcaga

16

<210> 369
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 369
ataaaacgcc gcag

14

<210> 370
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 370
gataaaacgc cgcag

15

<210> 371
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (12) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 371
tgataaaacg ccgcag

16

<210> 372
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>

<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 372
ataaaaacgcc gca

13

<210> 373
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 373
gataaaacgc cgca

14

<210> 374
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (12) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 374
tgataaaacg ccgca

15

<210> 375
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (13) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 375
atgataaaac gccgca

16

<210> 376
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>

<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 376
ataaaacgcc gc

12

<210> 377
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 377
gataaaacgc cgc

13

<210> 378
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 378
tgataaaacg ccgc

14

<210> 379
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 379
atgataaaaac gccgc

15

<210> 380
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 380
gataaaacgc cg

12

<210> 381
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 381
tgataaaacg ccg

13

<210> 382
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 382
atgataaaac gccg

14

<210> 383
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 383
tgataaaacg cc

12

<210> 384
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 384
atgataaaac gcc

13

<210> 385
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 385
atgataaaaac gc

12

<210> 386
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 386
tagcagcagg atg

13

<210> 387
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 387

atagcagcag gatg

14

<210> 388

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 388

catagcagca ggatg

15

<210> 389

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 389

gcatagcagc aggatg

16

<210> 390

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 390
gcatagcagc aggat

15

<210> 391
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 391
ggcatagcag caggat

16

<210> 392
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 392
gaggcatagc agcagg

16

<210> 393
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 393
tgaggcatag cagcag

16

<210> 394
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 394
tgaggcatag cagca

15

<210> 395
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 395
atgaggcata gcagca

16

<210> 396
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гетимерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 396
tgaggcatag cagc

14

<210> 397
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гетимерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 397
atgaggcata gcagc

15

<210> 398
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 398
gatgaggcat agcagc

16

<210> 399
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 399
gatgaggcat agcag

15

<210> 400
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 400
agatgaggca tagcag

16

<210> 401
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 401
gatgaggcat agca

14

<210> 402
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 402
agatgaggca tagca

15

<210> 403
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 403
aagatgaggc atagca

16

<210> 404
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 404
aagaagatga ggcata

16

<210> 405
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 405
aagaagatga ggcac

15

<210> 406
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 406
tgggatggga ataca

15

<210> 407
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 407
atgggatggg aataca

16

<210> 408
<211> 14

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 408
tgggatggga atac

14

<210> 409
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 409
atgggatggg aatac

15

<210> 410
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 410
gatgggatgg gaatac

16

<210> 411
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 411
atgggatggg aata

14

<210> 412
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 412
gatgggatgg gaata

15

<210> 413
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 413
gatgggatgg gaat

14

<210> 414
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 414
aaccactgaa caaa

14

<210> 415
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (11) .. (12)

<400> 415
cgaaccactg aa

12

<210> 416
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 416
gggggaaagc cct

13

<210> 417
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 417
tgggggaaag ccct

14

<210> 418
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 418
gsaacgggggt aaagg

15

<210> 419
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 419
gsaacgggggt aaag

14

<210> 420
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 420
gcaacggggt aaa

13

<210> 421
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 421
agcaaacact tggca

15

<210> 422
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 422
cagcaaacac ttggca

16

<210> 423
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 423
cagcaaacac ttggc

15

<210> 424
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 424
tcagcaaacac cttggc

16

<210> 425
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 425
tcagcaaaca cttgg

15

<210> 426
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 426
gcagtatgga tcg

13

<210> 427
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 427
cgcagtatgg atcg

14

<210> 428
<211> 16

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибуатные межукулеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 428
tccgcagtat ggatcg

16

<210> 429
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибуатные межукулеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 429
ccgcagtatg gatc

14

<210> 430
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибуатные межукулеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 430
tccgcagtat ggatc

15

<210> 431
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гзпмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 431
cgcagtatgg at

12

<210> 432
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гзпмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 432
ccgcagtatg gat

13

<210> 433
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 433
tccgcagtat ggat

14

<210> 434
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 434
tccgcagtat gga

13

<210> 435
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (11) .. (12)

<400> 435

ttccgcagta tg

12

<210> 436

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (13)

<400> 436

cgtaaagaga ggt

13

<210> 437

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 437

ccgcgtaaag agagg

16

<210> 438
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 438
cgtaaagaga gg

12

<210> 439
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 439
cgcgtaaaga gagg

14

<210> 440
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 440
ccgcgtaaag agagg

15

<210> 441
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 441
cgcgtaaaga gag

13

<210> 442
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 442
ccgcgtaaag agag

14

<210> 443
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (3) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 443
cgcgtaaaga ga

12

<210> 444
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 444
ccgcgtaaag aga

13

<210> 445

<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 445
ccgcgtaaaag ag

12

<210> 446
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 446
ggcacaagacg gggaag

15

<210> 447
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 447
aggcacagac ggggag

16

<210> 448
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 448
ggcacagacg ggga

14

<210> 449
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 449
aggcacagac gggga

15

<210> 450
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 450
aaggcacaga cgggga

16

<210> 451
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с

<222> (10) .. (10)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 451

aggcacaac gggg

14

<210> 452

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (11) .. (11)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 452

aaggcacaac cggg

15

<210> 453

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (12) .. (12)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 453
gaaggcacag acgggg

16

<210> 454
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (13) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 454
agaaggcaca gacggg

16

<210> 455
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 455
gagaaggcac agacg

15

<210> 456
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (14)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 456

cgaagtgcac acgg

14

<210> 457

<211> 14

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (14)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 457

gcgaagtgca cacg

14

<210> 458

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (13)

<400> 458
gcgaagtgc aac

13

<210> 459
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 459
agcgaagtgc aac

14

<210> 460
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 460
aagcgaagtgc aac

15

<210> 461
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 461
gaagcgaagt gcacac

16

<210> 462
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 462
agcgaagtgc aca

13

<210> 463
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 463

aagcgaagtg caca

14

<210> 464

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (6) .. (6)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 464

tgaagcgaag tgcaca

16

<210> 465

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 465
aagcgaagtg cac

13

<210> 466
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 466
gaagcgaagt gcac

14

<210> 467
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 467
tgaagcgaag tgcac

15

<210> 468
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 468
gtgaagcga gtgcac

16

<210> 469
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 469
aagcgaagtg ca

12

<210> 470
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 470
gaagcgaagt gca

13

<210> 471
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 471
tgaagcgaag tgca

14

<210> 472
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 472
gtgaagcgaag gtgca

15

<210> 473
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 473
tgaagcgaag tgc

13

<210> 474
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 474
gtgaagcgaa gtgc

14

<210> 475
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 475
gtgaagcgaa gtg

13

<210> 476
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 476
ggtgaagcga agtg

14

<210> 477
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 477
gaggtgaagc gaagtg

16

<210> 478
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 478
gtgaagcgaa gt

12

<210> 479
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 479
ggtgaagcga agt

13

<210> 480
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 480
gaggtgaagc gaagt

15

<210> 481
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 481
agaggtgaag cgaagt

16

<210> 482
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 482
agaggtgaag cgaag

15

<210> 483
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (12) .. (12)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 483

сagaggtgaa gcgaag

16

<210> 484

<211> 14

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (14)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (11) .. (11)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 484

agaggtgaag cga

14

<210> 485

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (12) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 485
cagaggtgaa gсgaa

15

<210> 486
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гѣпмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнауклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (13) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 486
gcagaggtga агсgaa

16

<210> 487
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гѣпмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнауклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 487
gcagaggtga агсga

15

<210> 488
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 488
tgacagaggtg aagcga

16

<210> 489
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 489
tgacagaggtg aagcga

15

<210> 490
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 490
gtgcagaggt gaagcg

16

<210> 491
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 491
cgtgcagagg tgaagc

16

<210> 492
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 492
cgtgcagagg tgaag

15

<210> 493

<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 493
acgtgcagag gtgaag

16

<210> 494
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 494
cgtgcagagg tgaag

14

<210> 495
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 495

acgtgcagag gtgaa

15

<210> 496

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (13)

<400> 496

cgtgcagagg tga

13

<210> 497

<211> 14

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (14)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 497

acgtgcagag gtga

14

<210> 498

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 498
cgttcacggt ggt

13

<210> 499
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 499
ctcaagggtcg gtc

13

<210> 500
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 500
cctcaaggtc ggt

13

<210> 501
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 501
gcctcaagggt cggt

14

<210> 502
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 502
acagtcttttg aagta

15

<210> 503
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 503
tttatgccta cag

13

<210> 504
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 504
aatttatgcc taca

14

<210> 505
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 505
aatttatgcc tac

13

<210> 506
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 506
ccaatttatg cct

13

<210> 507
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 507
gcttggaggc ttgaa

15

<210> 508
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 508
agcttggagg cttgaa

16

<210> 509
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 509
gcttggaggc ttga

14

<210> 510
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 510
agcttgaggg ctgga

15

<210> 511
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 511
cagcttgagg gcttga

16

<210> 512
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 512

gcttggaggc ttg

13

<210> 513
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 513
agcttggagg cttg

14

<210> 514
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 514
cagcttggag gcttg

15

<210> 515
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 515

acagcttgga ggcttg

16

<210> 516

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 516

cacagcttgg aggctt

16

<210> 517

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 517

cacagcttgg aggct

15

<210> 518
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 518
gcacagcttg gaggst

16

<210> 519
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 519
gcacagcttg gaggc

15

<210> 520
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 520
ggcacagctt ggaggc

16

<210> 521
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 521
aggcacagct tggagg

16

<210> 522
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 522
aggcacagct tggag

15

<210> 523
<211> 16
<212> ДНК

<213> искусственная последовательность
<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 523
aaggcacagc ttggag

16

<210> 524
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 524
aaggcacagc ttgga

15

<210> 525
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 525
caaggcacag cttgga

16

<210> 526
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 526
aaggcacagc ttgg

14

<210> 527
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 527
caaggcacag cttgg

15

<210> 528
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 528

ссаaggсаса gcttgg

16

<210> 529

<211> 14

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (14)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 529

саaggсасаg cttg

14

<210> 530

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 530
ccaaggcaca gcttg

15

<210> 531
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 531
ccaaggcaca gctt

14

<210> 532
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 532
tgcgaaatcca cac

13

<210> 533
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 533
gtgcgaatcc acac

14

<210> 534
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 534
ggagttcttc ttcta

15

<210> 535
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 535
gggagttctt cttcta

16

<210> 536
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 536
gggagttctt cttct

15

<210> 537
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 537
agggagttct tcttct

16

<210> 538
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнуклеотидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеотиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеотиды
<222> (13) .. (15)

<400> 538
agggagttct tcttc

15

<210> 539
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гетимерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнуклеотидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеотиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеотиды
<222> (14) .. (16)

<400> 539
gagggagttc ttcttc

16

<210> 540
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гетимерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнуклеотидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеотиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеотиды
<222> (12) .. (14)

<400> 540

agggagtttct tctt

14

<210> 541
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 541
gaggagttc ttctt

15

<210> 542
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 542
cgaggagtt cttctt

16

<210> 543
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 543

cgagggagtt cttct

15

<210> 544

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 544

gcgagggagt tcttct

16

<210> 545

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 545

gcgagggagt tcttc

15

<210> 546
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 546
ggcgaggag ttcttc

16

<210> 547
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 547
gcgaggagt tctt

14

<210> 548
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 548
ggcgagggag ttctt

15

<210> 549
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 549
aggcgaggga gttctt

16

<210> 550
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 550
gcgagggagt tct

13

<210> 551
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гэкмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 551
ggcgaggag ttct

14

<210> 552
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гэкмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 552
aggcgaggga gttct

15

<210> 553
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гэкмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 553
gaggcgaggg agttct

16

<210> 554
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 554
ggcgagggag ttc

13

<210> 555
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 555

aggcgaggga gttc

14

<210> 556

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (5) .. (5)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 556

gaggcgaggg agttc

15

<210> 557

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (6) .. (6)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 557
cgaggcgagg gagttc

16

<210> 558
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 558
aggcgagggg gtt

13

<210> 559
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 559
gagggcgaggg agtt

14

<210> 560
<211> 15

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 560
cgaggcgagg gagtt

15

<210> 561
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 561
gscaggcgag ggagtt

16

<210> 562
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 562
gagggcgaggg agt

13

<210> 563
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 563
cgagggcgagg gagt

14

<210> 564
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 564
gscgaggcag ggagt

15

<210> 565
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 565
tgscaggcga gggagt

16

<210> 566
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 566
cgaggcgagg gag

13

<210> 567
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 567
gscaggcgagg ggag

14

<210> 568
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 568

tgcgaggcga gggag

15

<210> 569
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 569
ctgcgaggcg agggag

16

<210> 570
<211> 12
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (12)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (12)

<400> 570
cgaggcgagg ga

12

<210> 571
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 571
gsgaggsgag gga

13

<210> 572
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 572
tgsgaggsga ggga

14

<210> 573
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 573
ctgcgaggcg agggg

15

<210> 574
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 574
tctgcgaggc gaggg

16

<210> 575
<211> 15
<212> ДНК

<213> искусственная последовательность
<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (10) .. (10)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 575
tctgcgaggc gaggg

15

<210> 576
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 576
gtctgcgagg cgagg

16

<210> 577

<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнауклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 577
gttcccaaga atat

14

<210> 578
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнауклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 578
tggtcccaag aatat

15

<210> 579
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотрибутилатные межнауклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (13)

<400> 579

gttccsaaga ata

13

<210> 580

<211> 14

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (14)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (14)

<400> 580

tgttccsaag aata

14

<210> 581

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 581

ttgttccsa gaata

15

<210> 582

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 582
tggtcccaag aat

13

<210> 583
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 583
ttgttcccaa gaat

14

<210> 584
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 584
gaggcatagc agcagg

16

<210> 585
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 585
gaaccactga acaaa

15

<210> 586
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 586
gaaccactga acaaa

15

<210> 587
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфототиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 587
сгаассастг аасааа

16

<210> 588
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфототиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 588
сгаассастг аасааа

16

<210> 589
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфототиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 589
сгаассастг аасааа

16

<210> 590
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 590
сгаассастг аасааа

16

<210> 591
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 591
сгаассастг аасааа

16

<210> 592
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 592
сгаассастг аасаа

15

<210> 593
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 593
сгаассастг аасаа

15

<210> 594
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 594
сгаассастг аасаа

15

<210> 595
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 595
сгаассастг ааса

14

<210> 596
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (14)

<400> 596
сгаассастг ааса

14

<210> 597
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 597
сгаассастg ааса

14

<210> 598
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 598
сгаассастg ааса

14

<210> 599
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (13)

<400> 599
сгаассастg аас

13

<210> 600
<211> 13


```
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид
```

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (13)

```
<400> 600
cgaaccactg aac
```

<210> 601
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

```
<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)
```

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

```
<400> 601
ccgcagtatg gatcg
```

<210> 602
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гетмерный олигонуклеотид

```
<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)
```

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 602
ccgcagtatg gatcg

15

<210> 603
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 603
ccgcagtatg gatcg

15

<210> 604
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 604
ccgcagtatg gatcg

15

<210> 605
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 605
cgcagtatgg atc

13

<210> 606
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (13)

<400> 606
cgcagtatgg atc

13

<210> 607
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (11) .. (13)

<400> 607
cgcagtatgg atc

13

<210> 608
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (10) .. (13)

<400> 608
cgcagtatgg atc

13

<210> 609
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (14)

<400> 609
gcgtaaagag aggt

14

<210> 610
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 610
gcgtaaagag aggt

14

<210> 611
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 611
gcgtaaagag aggt

14

<210> 612
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 612

gcgtaaagag aggt

14

<210> 613
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 613
cgcgtaaaga gaggt

15

<210> 614
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 614
cgcgtaaaga gaggt

15

<210> 615
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 615

cgcgtaaaga gaggt

15

<210> 616

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (15)

<400> 616

cgcgtaaaga gaggt

15

<210> 617

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (11) .. (13)

<400> 617

gcgtaaagag agg

13

<210> 618
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (13)

<400> 618
gcgtaaagag agg

13

<210> 619
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (10) .. (13)

<400> 619
gcgtaaagag agg

13

<210> 620
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (13)

<400> 620
gcgtaaagag agg

13

<210> 621
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 621
agaaggсаса gасgg

15

<210> 622
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 622
agaaggсаса gасgg

15

<210> 623
<211> 15
<212> ДНК

<213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

 <220>
 <221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (15)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (1) .. (4)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (13) .. (15)

 <400> 623
 agaaggsaca gacgg

15

<210> 624
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

 <220>
 <221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (16)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (1) .. (4)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (14) .. (16)

 <400> 624
 gagaaggsac agacgg

16

<210> 625
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

 <220>
 <221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (16)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 625
gagaaggсac agacgg

16

<210> 626
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гѣпмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 626
gagaaggсac agacgg

16

<210> 627
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гѣпмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (13)

<400> 627
gaagtgcaca cgg

13

<210> 628
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (11) .. (13)

<400> 628

gaagtgcaca cgg

13

<210> 629

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (11) .. (13)

<400> 629

gaagtgcaca cgg

13

<210> 630

<211> 13

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (10) .. (13)

<400> 630
gaagtgcaca cgg

13

<210> 631
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 631
gcgaagtgca cacgg

15

<210> 632
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 632
gcgaagtgca cacgg

15

<210> 633
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 633
gcgaagtgcacacgg

15

<210> 634
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 634
gcgaagtgcacacgg

15

<210> 635
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 635
agcgaagtgcacacgg

16

<210> 636
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (3) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 636
agcgaagtgc acacgg

16

<210> 637
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (3) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 637
agcgaagtgc acacgg

16

<210> 638
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 638
agcgaagtgc acacgg

16

<210> 639
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (10) .. (13)

<400> 639
cgaagtgcac acg

13

<210> 640
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (13)

<400> 640
cgaagtgcac acg

13

<210> 641
<211> 13
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (13)

<400> 641
cgaagtgcac acg

13

<210> 642
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 642
agcgaagtgc acacg

15

<210> 643
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 643
agcgaagtgc acacg

15

<210> 644
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 644
agcgaagtgc acacg

15

<210> 645
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловый гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (3) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 645
agcgaagtgc acacg

15

<210> 646
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 646
aagcgaagtg cacacg

16

<210> 647
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 647
aagcgaagtg cacacg

16

<210> 648
<211> 16

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 648
aagcgaagtg cacacg

16

<210> 649
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 649
aagcgaagtg cacacg

16

<210> 650
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 650
aagcgaagtg cacacg

16

<210> 651
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 651
gaagcgaagt gcaca

15

<210> 652
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 652
gaagcgaagt gcaca

15

<210> 653
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 653
gaagcgaagt gcaca

15

<210> 654
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 654
gaagcgaagt gcaca

15

<210> 655
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 655
ggtgaagcga agtgca

16

<210> 656
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 656
ggtgaagcga agtgca

16

<210> 657
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 657
ggtgaagcga agtgca

16

<210> 658
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 658
ggtgaagcga agtgca

16

<210> 659
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (8) .. (8)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 659

ggtgaagcga agtgc

15

<210> 660

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (8) .. (8)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (15)

<400> 660

ggtgaagcga agtgc

15

<210> 661

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 661
ggtgaagcga agtgc

15

<210> 662
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 662
ggtgaagcga agtgc

15

<210> 663
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 663
aggtgaagcg aagtgc

16

<210> 664
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 664
aggtgaagcg aagtgc

16

<210> 665
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 665
aggtgaagcg aagtgc

16

<210> 666
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 666
aggtgaagcg aagtgc

16

<210> 667
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 667
aggtgaagcg aagtgc

15

<210> 668
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (9) .. (9)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (15)

<400> 668

aggtgaagcg aagtg

15

<210> 669

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (9) .. (9)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (15)

<400> 669

aggtgaagcg aagtg

15

<210> 670

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 670
aggtgaagcg aagtg

15

<210> 671
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (14)

<400> 671
aggtgaagcg aagt

14

<210> 672
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>

<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 672
aggtgaagcg aagt

14

<210> 673
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 673
aggtgaagcg aagt

14

<210> 674
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (9) .. (9)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (14)

<400> 674
aggtgaagcg aagt

14

<210> 675
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (14)

<400> 675
cagaggtgaa gcga

14

<210> 676
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 676
cagaggtgaa gcga

14

<210> 677
<211> 14
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (14)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (11) .. (14)

<400> 677
cagaggtgaa gcga

14

<210> 678
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 678
tagtaaaactg agcca

15

<210> 679
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 679
tagtaaaactg agcca

15

<210> 680
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 680
tagtaaactg agcca

15

<210> 681
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 681
tagtaaactg agcca

15

<210> 682
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 682
tagtaaactg agcca

15

<210> 683
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 683
ctagtaaact gagcca

16

<210> 684
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 684
ctagtaaact gagcca

16

<210> 685

<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 685
ctagtaaact gagcca

16

<210> 686
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 686
ctagtaaact gagcc

15

<210> 687
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (15)

<400> 687

ctagtaaact gagcc

15

<210> 688

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (15)

<400> 688

ctagtaaact gagcc

15

<210> 689

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфотриатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 689

ctagtaaact gagcc

15

<210> 690

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 690
ctagtaaact gagcc

15

<210> 691
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 691
gcactagtaa actga

15

<210> 692
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 692
gcactagtaa actga

15

<210> 693
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 693
gcactagtaa actga

15

<210> 694
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 694
gcactagtaa actga

15

<210> 695
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 695
gcactagtaa actga

15

<210> 696
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 696
ggcactagta aactga

16

<210> 697
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 697
ggcactagta aactga

16

<210> 698
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 698
ggcactagta aactga

16

<210> 699
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 699
caacgggta aaggt

15

<210> 700
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (15)

<400> 700

саасggggta aaggt

15

<210> 701

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (15)

<400> 701

саасggggta aaggt

15

<210> 702

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 702
caacggggta aaggt

15

<210> 703
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 703
caacggggta aaggt

15

<210> 704
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротриатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 704

cagtatggat cggca

15

<210> 705
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 705
cagtatggat cggca

15

<210> 706
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 706
cagtatggat cggca

15

<210> 707
<211> 15
<212> ДНК

<213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

 <220>
 <221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (15)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> 5-метил с
 <222> (11) .. (11)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (14) .. (15)

 <400> 707
 cagtatggat cggca

15

<210> 708
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

 <220>
 <221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (16)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> 5-метил с
 <222> (4) .. (4)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (14) .. (16)

 <400> 708
 ttccgcagta tggatc

16

<210> 709
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 709
ttccgcagta tggatc

16

<210> 710
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 710
ttccgcagta tggatc

16

<210> 711
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (16)

<400> 711

ttccgcagta tggatc

16

<210> 712

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 712

ttccgcagta tggatc

16

<210> 713

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (4) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 713

ttccgcagta tggat

15

<210> 714
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 714
ttccgcagta tggat

15

<210> 715
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 715
ttccgcagta tggat

15

<210> 716
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (4) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 716
ttccgcagta tggat

15

<210> 717
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 717
ttccgcagta tggat

15

<210> 718
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 718
gttccgcagt atggat

16

<210> 719
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 719
gttccgcagt atggat

16

<210> 720
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 720

gttccgcagt atggat

16

<210> 721
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 721
gttccgcagt atgga

15

<210> 722
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 722
gttccgcagt atgga

15

<210> 723
<211> 15
<212> ДНК

<213> искусственная последовательность
<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 723
gttccgcagt atgga

15

<210> 724
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (5) .. (5)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 724
gttccgcagt atgga

15

<210> 725
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 725
agttccgcag tatgga

16

<210> 726
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 726
agttccgcag tatgga

16

<210> 727
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (6) .. (6)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 727

agttccgcag tatgga

16

<210> 728

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (6) .. (6)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (15) .. (16)

<400> 728

agttccgcag tatgga

16

<210> 729

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (2)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 729
agttccgcag tatgga

16

<210> 730
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 730
agttccgcag tatgg

15

<210> 731
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 731
agttccgcag tatgg

15

<210> 732
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 732
agttccgcag tatgg

15

<210> 733
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (6) .. (6)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 733
agttccgcag tatgg

15

<210> 734
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 734
gagttccgca gtatgg

16

<210> 735
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 735
gagttccgca gtatgg

16

<210> 736
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 736
gagttccgca gtatgg

16

<210> 737
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 737
gagttccgca gtatg

15

<210> 738
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 738
gagttccgca gtatg

15

<210> 739
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 739
gagttccgca gtatg

15

<210> 740
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (7) .. (7)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 740
gagttccgca gatatg

15

<210> 741
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 741
ggagttccgc agtatg

16

<210> 742
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 742
ggagttccgc agtatg

16

<210> 743
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 743
ggagttccgc agtatg

16

<210> 744
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (8) .. (8)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 744
ggagttccgc agtatg

16

<210> 745
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (13) .. (13)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 745
taaagagagg tgcgsc

16

<210> 746
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 746
taaagagagg tgcgsc

16

<210> 747
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (13) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (15) .. (16)

<400> 747

taaagagagg tgcgsc

16

<210> 748

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (16)

<400> 748

taaagagagg tgcgsc

16

<210> 749

<211> 16

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (13) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (16)

<400> 749
taaagagagg tgcgcc

16

<210> 750
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 750
taaagagagg tgcgc

15

<210> 751
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 751
taaagagagg tgcgc

15

<210> 752
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 752
taaagagagg tgcgc

15

<210> 753
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 753
taaagagagg tgcgc

15

<210> 754
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 754
gtaaagagag gtgcgc

16

<210> 755
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 755
gtaaagagag gtgcgc

16

<210> 756
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 756
gtaaagagag gtgcgc

15

<210> 757
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 757
gtaaagagag gtgcg

15

<210> 758
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 758
gtaaagagag gtgcg

15

<210> 759
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 759
gtaaagagag gtgcg

15

<210> 760
<211> 16

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 760
cgtaaagaga ggtgcg

16

<210> 761
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 761
cgtaaagaga ggtgcg

16

<210> 762
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 762
cgtaaagaga ggtgcg

16

<210> 763
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 763
cgtaaagaga ggtgcg

16

<210> 764
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 764
cgtaaagaga ggtgsc

15

<210> 765
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 765
cgtaaagaga ggtgc

15

<210> 766
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 766
cgtaaagaga ggtgc

15

<210> 767
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (15)

<400> 767
cgtaaagaga ggtgc

15

<210> 768
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 768
cgtaaagaga ggtgc

15

<210> 769
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 769
gcgtaaagag aggtgc

16

<210> 770
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 770
gcgtaaagag aggtgc

16

<210> 771
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 771
gcgtaaagag aggtgc

16

<210> 772
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 772

gcgtaaagag aggtgc

16

<210> 773
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 773
gcgtaaagag aggtgc

15

<210> 774
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (12) .. (15)

<400> 774
gcgtaaagag aggtgc

15

<210> 775
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (15)

<400> 775

gcgtaaagag aggtg

15

<210> 776

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (12) .. (15)

<400> 776

gcgtaaagag aggtg

15

<210> 777

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (1) .. (4)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (13) .. (15)

<400> 777

gcgtaaagag aggtg

15

<210> 778
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гэкмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 778
cgcgtaaaga gaggtg

16

<210> 779
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гэкмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (1) .. (1)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (3) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 779
cgcgtaaaga gaggtg

16

<210> 780
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гэкмерный олигонуклеотид

<220>

<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 780
cgcgtaaaga gaggtg

16

<210> 781
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 781
cgcgtaaaga gaggtg

16

<210> 782
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 782
cgcgtaaaga gaggtg

16

<210> 783
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 783
tgagaaggca cagacg

16

<210> 784
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 784
tgagaaggca cagacg

16

<210> 785
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (16)

<400> 785
tgagaaggca cagacg

16

<210> 786
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 786
tgagaaggca cagacg

16

<210> 787
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 787
tgagaaggca cagacg

16

<210> 788
<211> 15

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 788
gcctcaaggt cggtc

15

<210> 789
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 789
gcctcaaggt cggtc

15

<210> 790
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 790
gcctcaaggt cggtc

15

<210> 791
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (15)

<400> 791
atgcctacag cctcc

15

<210> 792
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 792
atgcctacag cctcc

15

<210> 793
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (15)

<400> 793
atgcctacag cctcc

15

<210> 794
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфоротиаотные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 794
accaatttat gcctac

16

<210> 795
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 795
accaatttat gcctac

16

<210> 796
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (4)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 796
accaatttat gcctac

16

<210> 797
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 797
accaatttat gcctac

16

<210> 798
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> LNA антисмысловой гепмерный олигонуклеотид

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (1) .. (2)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (13) .. (16)

<400> 798
accaatttat gcctac

16

<210> 799
<211> 17
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>
<221> GalNAc2-C6
<222> (1) .. (1)

<220>
<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (3) .. (5)

<220>
<221> фосфотриоатные межнуклеозидные связи
<222> (4) .. (17)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (17)

<400> 799
cagaaccast gaacaaa

17

<210> 800
<211> 18

<212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (18)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (16) .. (18)

 <400> 800
 cacgaaccac tgaacaaa

18

<210> 801
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (15) .. (17)

 <400> 801
 cacgaaccac tgaacaaa

17

<210> 802
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (15) .. (17)

 <400> 802
 caccgcagta tggatcg

17

<210> 803
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (15) .. (17)

 <400> 803
 cacgcgtaaa gagaggt

17

<210> 804
 <211> 17

<212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (15) .. (17)

 <400> 804
 саагаaggса сагасgg

17

<210> 805
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (18)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (16) .. (18)

 <400> 805
 сагагаaggс асагасgg

18

<210> 806
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (15) .. (17)

 <400> 806
 cagcgaagtg cacacgg

17

<210> 807
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (18)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (16) .. (18)

 <400> 807
 caagcgaagt gcacacgg

18

<210> 808
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (15) .. (17)

 <400> 808
 саагсгаагт гсасасг

17

<210> 809
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (18)

 <220>
 <221> 5-метил с
 <222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
<222> (16) .. (18)

<400> 809
caaggtgaag cgaagtgc

18

<210> 810
<211> 17
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>
<221> GalNAc2-C6
<222> (1) .. (1)

<220>
<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (3) .. (5)

<220>
<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
<222> (4) .. (17)

<220>
<221> 5-метил с
<222> (11) .. (11)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (15) .. (17)

<400> 810
caaggtgaag cgaagtgc

17

<210> 811
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>
<221> GalNAc2-C6
<222> (1) .. (1)

<220>
<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с

<222> (3) .. (5)

<220>

<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи

<222> (4) .. (16)

<220>

<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с

<222> (14) .. (16)

<400> 811

сасгаассас tgaаса

16

<210> 812

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>

<221> GalNAc2-C6

<222> (1) .. (1)

<220>

<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с

<222> (3) .. (5)

<220>

<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи

<222> (4) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с

<222> (14) .. (15)

<400> 812

сасгаассас tgaас

15

<210> 813

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>

<221> GalNAc2-C6

<222> (1) .. (1)

<220>

<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
<222> (3) .. (5)

<220>
<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
<222> (4) .. (15)

<220>
<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
<222> (14) .. (15)

<400> 813
cacgcagtat ggatc

15

<210> 814
<211> 16
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>
<221> GalNAc2-C6
<222> (1) .. (1)

<220>
<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
<222> (1) .. (3)

<220>
<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
<222> (3) .. (5)

<220>
<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
<222> (4) .. (16)

<220>
<221> LNA нуклеозиды
<222> (14) .. (16)

<400> 814
cagcgtaaag agaggt

16

<210> 815
<211> 15
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>
<221> GalNAc2-C6
<222> (1) .. (1)

<220>
<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с

<222> (3) .. (5)

<220>

<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи

<222> (4) .. (15)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (15)

<400> 815

cagcgtaaaag agagg

15

<210> 816

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>

<221> GalNAc2-C6

<222> (1) .. (1)

<220>

<221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи

<222> (1) .. (3)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (3) .. (5)

<220>

<221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи

<222> (4) .. (15)

<220>

<221> 5-метил с

<222> (13) .. (13)

<220>

<221> LNA нуклеозиды

<222> (14) .. (15)

<400> 816

сagaagtgsa сасgg

15

<210> 817

<211> 15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

<220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (15)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (14) .. (15)

 <400> 817
 cacgaagtgc acacg

15

<210> 818
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (16)

 <220>
 <221> 5-метил с
 <222> (11) .. (11)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (14) .. (16)

 <400> 818
 caaggtgaag cgaagt

16

<210> 819
 <211> 17
 <212> ДНК

<213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (14) .. (17)

 <400> 819
 сагаассаст гаасааа

17

<210> 820
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (6)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (18)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (16) .. (18)

 <400> 820
 сасгаассас тгаасааа

18

<210> 821

<211> 15
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (15)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (13) .. (15)

 <400> 821
 cagaagtgcacacgg

15

<210> 822
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (15) .. (17)

 <400> 822
 catagtaaactgagcca

17

<210> 823
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (15)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (13) .. (15)

 <400> 823
 cacgaaccac tgaac

15

<210> 824
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (16)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (13) .. (16)

 <400> 824

<210> 825
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды, LNA C представляют собой 5-метил с
 <222> (3) .. (5)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (15)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (13) .. (15)

<400> 825
 сacgcгтаааg agagg

<210> 826
 <211> 17
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> антисмысловые олигонуклеотидные конъюгаты GalNAc

 <220>
 <221> GalNAc2-C6
 <222> (1) .. (1)

 <220>
 <221> фосфодиэфирные межнуклеозидные связи
 <222> (1) .. (3)

 <220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (3) .. (4)

 <220>
 <221> фосфотиоатные межнуклеозидные связи
 <222> (4) .. (17)

 <220>
 <221> 5-метил с
 <222> (11) .. (11)

<220>
 <221> LNA нуклеозиды
 <222> (14) .. (17)

 <400> 826
 caaggtgaag cgaagtg 17

<210> 827
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> целевая олигонуклеотидная последовательность

 <400> 827
 acggggcgca cctctcttta cgcg 24

<210> 828
 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> целевая олигонуклеотидная последовательность

 <400> 828
 cgtgtgcast tcgcttcacc tc 22

<210> 829
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> целевая олигонуклеотидная последовательность

 <400> 829
 ccgtctgtgc cttctc 16

<210> 830
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> целевая олигонуклеотидная последовательность

 <400> 830
 cgatccatac tgcgg 15

<210> 831
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> целевая олигонуклеотидная последовательность

<400> 831 tggctcagtt tacta	15
<210> 832 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 832 ccgcagtatg gatcg	15
<210> 833 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> целевая олигонуклеотидная последовательность	
<400> 833 ctagtgccat ttgtt	15
<210> 834 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 834 tagtaaaactg agcca	15
<210> 835 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 835 ctagtaaaact gagcca	16
<210> 836 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 836 ctagtaaaact gagcc	15

<210>	837	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	837	
	gcactagtaa actga	15
<210>	838	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	838	
	ggcactagta aactga	16
<210>	839	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	839	
	caacggggta aaggt	15
<210>	840	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	840	
	cagtatggat cggca	15
<210>	841	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	841	
	ttccgcagta tggatc	16
<210>	842	
<211>	15	
<212>	ДНК	

<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	842	
	ttccgcagta tggat	15
<210>	843	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	843	
	gttccgcagt atggat	16
<210>	844	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	844	
	gttccgcagt atgga	15
<210>	845	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	845	
	agttccgcag tatgga	16
<210>	846	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	846	
	agttccgcag tatgg	15
<210>	847	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	

<400> 847 gagttccgca gtatgg	16
<210> 848 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 848 gagttccgca gtatg	15
<210> 849 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 849 ggagttccgc agtatg	16
<210> 850 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 850 taaagagagg tgcgcc	16
<210> 851 <211> 15 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 851 taaagagagg tgcgc	15
<210> 852 <211> 16 <212> ДНК <213> искусственная последовательность	
<220> <223> олигонуклеотидный мотив	
<400> 852 gtaaagagag gtgcgc	16

<210>	853	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	853	
	gtaaagagag gtgcg	15
<210>	854	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	854	
	cgtaaagaga ggtgcg	16
<210>	855	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	855	
	cgtaaagaga ggtgc	15
<210>	856	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	856	
	gcgtaaagag aggtgc	16
<210>	857	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	857	
	gcgtaaagag aggtg	15
<210>	858	
<211>	16	
<212>	ДНК	

<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	858	
	cgcgtaaaga gaggtg	16
<210>	859	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	859	
	tgagaaggca cagacg	16
<210>	860	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	860	
	gcctcaaggt cggtc	15
<210>	861	
<211>	15	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	861	
	atgcctacag cctcc	15
<210>	862	
<211>	16	
<212>	ДНК	
<213>	искусственная последовательность	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный мотив	
<400>	862	
	accaatttat gcctac	16

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигомерный конъюгат приемлемый для применения при лечении вирусного заболевания, где указанный олигомерный конъюгат содержит:

- а) по меньшей мере один первый олигомерный участок способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV) для лечения указанного вирусного заболевания; и
- б) компонент-носитель;

где указанный первый олигомерный участок составляет в длину от 10 до 20 нуклеотидов;

где указанный компонент-носитель представляет собой группу, нацеленную на асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R), или холестериную конъюгированную группу; и

где указанная последовательность-мишень содержит по меньшей мере часть гена или мРНК, кодирующую HBx (SEQ ID NO 1) или HBsAg (SEQ ID NO 2) или ее вариант естественного происхождения.

2. Олигомерный конъюгат по п.1, где указанный первый олигомерный участок содержит 2'-дезоксирибонуклеотидный гэтап, фланкированный с каждой стороны крылом, где каждое крыло независимо содержит одно или более звено – запертую нуклеиновую кислоту (LNA, от англ. locked nucleic acid).

3. Олигомерный конъюгат по п. 1 или п. 2, где указанная, нацеленная на ASGP-R, группа выбрана из группы, состоящей из галактозы, галактозамина, N-формил-галактозамина, N-ацетилгалктозамина (GalNAc), N-пропионил-галактозамина, N-н-бутаноил-галактозамина, N-изобутаноил-галактозамина или кластера любого одного или более из них.

4. Олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1-3, где указанный компонент-носитель представляет собой кластер GalNAc, содержащий от двух до четырех терминальных GalNAc группы, ПЭГ (полиэтиленгликоль) спейсер, связывающий каждую GalNAc группу с группой точки ветвления.

5. Олигомерный конъюгат по п. 4, где кластер GalNAc представляет собой трехвалентный GalNAc, такой как представленные в виде Conj 1, 2, 1a или 2a.

6. Олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1-5, где указанный компонент-носитель представляет собой GalNAc2.

7. Олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1-6, где указанный компонент-носитель связан посредством физиологически лабильного линкера с первым олигомером.

8. Олигомерный конъюгат по п. 7, где физиологически лабильный линкер содержит две, три, четыре или пять фосфодисложноэфирно связанных нуклеозидов ДНК или РНК.

9. Олигомерный конъюгат по любому из п.п. 01-80, где указанная последовательность-мишень выбрана из группы, состоящей из любой одной или более позиций последовательности SEQ ID NO 3: с 1530 по 1598; с 1264 по 1278 и с 670 по 706.

10. Олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1-9, где указанный первый олигомерный участок основан на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
 GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
 AGCGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 20);
 AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
 AGCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 18);
 CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);
 GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834).

11. Олигомерный конъюгат по любому из п.п. 01-100, где указанный первый олигомерный участок основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);

AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310)
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297);
 CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaaGTG (SEQ ID NO 316);
 GAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
 CGAaccactgaaCAA(SEQ ID NO 296);
 CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298);
 CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);
 CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309);
 GAAccactgaaCAAA (SEQ ID NO 585);
 CGAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 588)
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678);
 CGAaccactgAAC (SEQ ID NO 600);
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и
 CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597),

где заглавные буквы обозначают звенья LNA, а прописные буквы обозначают звенья ДНК.

12. Олигомерный конъюгат по п. 11, где указанный первый олигомерный участок основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303)
 GCGtaaagagaGGT(SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618) и
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302),

где заглавные буквы обозначают звенья LNA, а прописные буквы обозначают звенья ДНК.

13. Олигомерный конъюгат по п. 11, где первый олигомерный участок основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaagGTG (SEQ ID NO 316);
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);
 CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309); и
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317),

где заглавные буквы обозначают звенья LNA, а прописные буквы обозначают звенья ДНК.

14. Олигомерный конъюгат по любому из п.п. 01-110, где указанный первый олигомерный участок основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG-3' (SEQ ID NO 815)
 5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 814)
 5'-GN2-C6 caG_S^mC_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_SA_SG_SG-3' (SEQ ID NO 825)
 5'- GN2-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_SA_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 808)
 5'-GN2-C6 caA_SG_Sg_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mC_Sg_Sa_SA_SG_ST_SG-3' (SEQ ID NO 826)
 5'- GN2-C6 caA_SG_S^mC_Sg_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 807)
 5'- GN2-C6 caG_SA_SA_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_SA_SA_SA-3' (SEQ ID NO 799)
 5'- GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_SA_SA_SA-3' (SEQ ID NO 800)
 5'- GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_S^mC_SA_SA-3' (SEQ ID NO 801)
 5'- GN2-C6 ca^mC_S^mC_SG_Sc_Sa_Sg_St_Sa_St_Sg_Sg_Sa_ST_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 802)
 5'- GN2-C6 ca^mC_SG_S^mC_Sg_St_Sa_Sa_Sa_Sg_Sa_Sg_Sa_SG_SG_ST-3' (SEQ ID NO 803)
 5'- GN2-C6 caA_SG_SA_Sa_Sg_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_Sg_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 804)

- 5'- GN2-C6 caG_SA_SG_Sa_Sa_Sg_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_Sg_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 805)
- 5'- GN2-C6 caG_S^mC_SG_Sa_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 806)
- 5'- GN2-C6 caA_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_Sa_Sg_ST_SG_S^mC-3' (SEQ ID NO 809)
- 5'- GN2-C6 caA_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_Sa_SG_ST_SG-3' (SEQ ID NO 810)
- 5'- GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_SA_S^mC_SA-3' (SEQ ID NO 811)
- 5'- GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_SA_S^mC-3' (SEQ ID NO 812)
- 5'- GN2-C6 ca^mC_SG_S^mC_Sa_Sg_St_Sa_St_Sg_Sg_Sa_ST_S^mC-3' (SEQ ID NO 813)
- 5'- GN2-C6 caG_SA_SA_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mc_SG_SG-3' (SEQ ID NO 816)
- 5'-GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG-3' (SEQ ID NO 817)
- 5'-GN2-C6 caA_SG_SG_St_Sg_Sa_Sa_Sg_S^mc_Sg_Sa_SA_SG_ST-3' (SEQ ID NO 818)
- 5'-GN2-C6 caG_SA_SA_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_S^mC_SA_SA_SA-3' (SEQ ID NO 819)
- 5'-GN2-C6 ca^mC_SG_SA_SA_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sa_Sc_SA_SA_SA-3' (SEQ ID NO 820)
- 5'-GN2-C6 caG_SA_SA_Sg_St_Sg_Sc_Sa_Sc_Sa_S^mC_SG_SG-3' (SEQ ID NO 821)
- 5'-GN2-C6 caT_SA_SG_St_Sa_Sa_Sa_Sc_St_Sg_Sa_Sg_S^mC_S^mC_SA_S3' (SEQ ID NO 822)
- 5'-GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_SA_SA_S^mC-3' (SEQ ID NO 823), и
- 5'-GN2-C6 ca^mC_SG_SA_Sa_Sc_Sc_Sa_Sc_St_Sg_SA_SA_S^mC_SA-3' (SEQ ID NO 824),

где заглавные буквы обозначают звенья бета-D-окси-LNA; прописные буквы обозначают звенья ДНК; нижний индекс «s» обозначает фосфоротиоатную связь; верхний индекс «m» обозначает звено ДНК или бета-D-окси-LNA, содержащее 5-метилцитозинное основание; GN2-C6 обозначает GalNAc2 компонент-носитель с C6 линкером.

15. Олигомер, основанный на коровом мотиве, выбранном из группы, состоящей из любой одной или более из:

- GCGTAAAGAGAGG (SEQ ID NO 13);
- GCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 11);
- AGCGAAGTGACACG (SEQ ID NO 20);
- AGGTGAAGCGAAGTG (SEQ ID NO 26);
- CGAACCACTGAACA (SEQ ID NO 7);

GAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 4);
 CGAACCACTGAACAAA (SEQ ID NO 5);
 CGAACCACTGAACAA (SEQ ID NO 6);
 CGAACCACTGAAC (SEQ ID NO 8)
 CCGCAGTATGGATCG (SEQ ID NO 9)
 CGCAGTATGGATC (SEQ ID NO 10);
 CGCGTAAAGAGAGGT (SEQ ID NO 12);
 AGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 14);
 GAGAAGGCACAGACGG (SEQ ID NO 15)
 GAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 16);
 GCGAAGTGCACACGG (SEQ ID NO 17);
 CGAAGTGCACACG (SEQ ID NO 19);
 AGGTGAAGCGAAGT (SEQ ID NO 27); и
 TAGTAACTGAGCCA (SEQ ID NO 834).

16. Олигомер по п. 150, основанный на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

GCGtaaagagaGG (SEQ ID NO 303);
 GCGtaaagagaGGT (SEQ ID NO 301);
 GCGtaaagagAGG (SEQ ID NO 618);
 AGCgaagtgcacACG (SEQ ID NO 310)
 AGgtgaagcgaAGTG (SEQ ID NO 668);
 AGCgaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 308);
 CGAaccactgaACA (SEQ ID NO 297);
 CGCagtatggaTC (SEQ ID NO 300);
 AGGtgaagcgaagTGC (SEQ ID NO 315);
 AGGtgaagcgaaGTG (SEQ ID NO 316);
 GAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 294);
 CGAaccactgaacAAA (SEQ ID NO 295);
 CGAaccactgaacCAA (SEQ ID NO 296);
 CGAaccactgaAC (SEQ ID NO 298);
 CCGcagtatggaTCG (SEQ ID NO 299);
 CGCgtaaagagaGGT (SEQ ID NO 302);
 AGAaggcacagaCGG (SEQ ID NO 304);
 GAGaaggcacagaCGG (SEQ ID NO 305);
 GAAgtgcacacGG (SEQ ID NO 306);
 GCGaagtgcacaCGG (SEQ ID NO 307);

CGAagtgcacaCG (SEQ ID NO 309);
 GAAccactgaaCAAA (SEQ ID NO 585);
 CGAAccactgaacAAA (SEQ ID NO 588)
 GAAgtgcacaCGG (SEQ ID NO 628);
 TAGtaaactgagCCA (SEQ ID NO 678);
 CGAaccactgAAC (SEQ ID NO 600);
 AGGtgaagcgaAGT (SEQ ID NO 317); и
 CGAaccactgAACA (SEQ ID NO 597),

где заглавные буквы обозначают звенья LNA, а прописные буквы обозначают звенья ДНК.

17. Олигомер по п. 15 или п. 16, где указанный олигомер основан на последовательности, выбранной из группы, состоящей из любой одной или более из:

- | | |
|---|-----------------|
| 5'- AM-C6 caG _S ^m C _S G _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G _S G-3' | (SEQ ID NO 303) |
| 5'- AM-C6 caG _S ^m C _S G _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G _S G _S T-3' | (SEQ ID NO 301) |
| 5'-AM-C6 caG _S ^m C _S G _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S A _S G _S G-3' | (SEQ ID NO 618) |
| 5'- AM-C6 caA _S G _S ^m C _S g _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S A _S ^m C _S G-3' | (SEQ ID NO 310) |
| 5'-AM-C6 caA _S G _S g _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S A _S G _S T _S G-3' | (SEQ ID NO 668) |
| 5'- AM-C6 caA _S G _S ^m C _S g _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3' | (SEQ ID NO 308) |
| 5'- AM-C6 caG _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3' | (SEQ ID NO 294) |
| 5'- AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3' | (SEQ ID NO 295) |
| 5'- AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C _S A _S A-3' | (SEQ ID NO 296) |
| 5'- AM-C6 ca ^m C _S ^m C _S G _S c _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T _S ^m C _S G-3' | (SEQ ID NO 299) |
| 5'- AM-C6 ca ^m C _S G _S ^m C _S g _S t _S a _S a _S a _S g _S a _S g _S a _S G _S G _S T-3' | (SEQ ID NO 302) |
| 5'- AM-C6 caA _S G _S A _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C _S G _S G-3' | (SEQ ID NO 304) |
| 5'- AM-C6 caG _S A _S G _S a _S a _S g _S g _S c _S a _S c _S a _S g _S a _S ^m C _S G _S G-3' | (SEQ ID NO 305) |
| 5'- AM-C6 caG _S ^m C _S G _S a _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3' | (SEQ ID NO 307) |
| 5'- AM-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S a _S g _S T _S G _S ^m C-3' | (SEQ ID NO315) |

5'-AM-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S a _S G _S T _S G-3'	(SEQ ID NO 316)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A _S ^m C _S A-3'	(SEQ ID NO 297)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S A _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 298)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S ^m C _S a _S g _S t _S a _S t _S g _S g _S a _S T _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 300)
5'-AM-C6 caG _S A _S A _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m c _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 306)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G-3'	(SEQ ID NO 309)
5'-AM-C6 caA _S G _S G _S t _S g _S a _S a _S g _S ^m c _S g _S a _S A _S G _S T-3'	(SEQ ID NO 317)
5'-AM-C6 caG _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S ^m C _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 585)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S A _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S a _S a _S c _S A _S A _S A-3'	(SEQ ID NO 588)
5'-AM-C6 caG _S A _S A _S g _S t _S g _S c _S a _S c _S a _S ^m C _S G _S G-3'	(SEQ ID NO 628)
5'-AM-C6 caT _S A _S G _S t _S a _S a _S a _S c _S t _S g _S a _S g _S ^m C _S ^m C _S A _S 3'	(SEQ ID NO 678)
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A _S A _S ^m C-3'	(SEQ ID NO 600), и
5'-AM-C6 ca ^m C _S G _S A _S a _S c _S c _S a _S c _S t _S g _S A _S A _S ^m C _S A-3'	(SEQ ID NO 597),

где, заглавные буквы обозначают звенья бета-D-окси-LNA; прописные буквы обозначают звенья ДНК; нижний индекс «s» обозначает фосфоротиоатную связь; верхний индекс «m» обозначает звено ДНК или бета-D-окси-LNA, содержащее 5-метилцитозинное основание; AM-C6 представляет собой amino-C6 линкер; где 5' терминальная группа "AM-C6 ca" является необязательной.

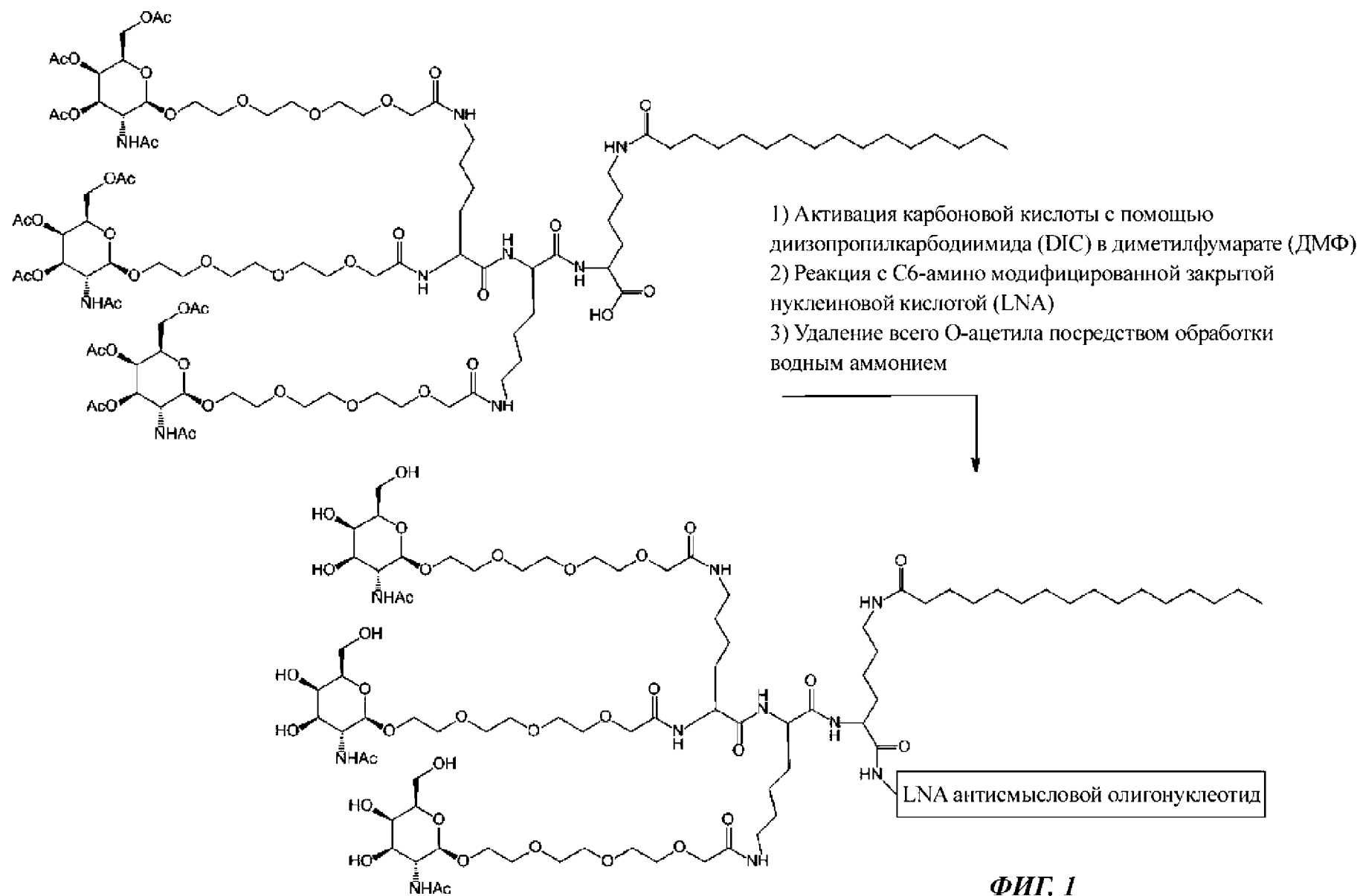
18. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерный конъюгат по любому из п.п. 01-14 0; или олигомер по любому из п.п. 015-170 и один или более фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

19. Олигомерный конъюгат для применения при лечении вирусного заболевания, где указанный олигомерный конъюгат содержит:

- по меньшей мере один первый олигомерный участок способный модулировать последовательность-мишень вируса гепатита В (HBV), предпочтительно HBx или HBsAg HBV, для лечения указанного вирусного заболевания; и
- компонент-носитель для доставки указанного первого олигомера в печень.

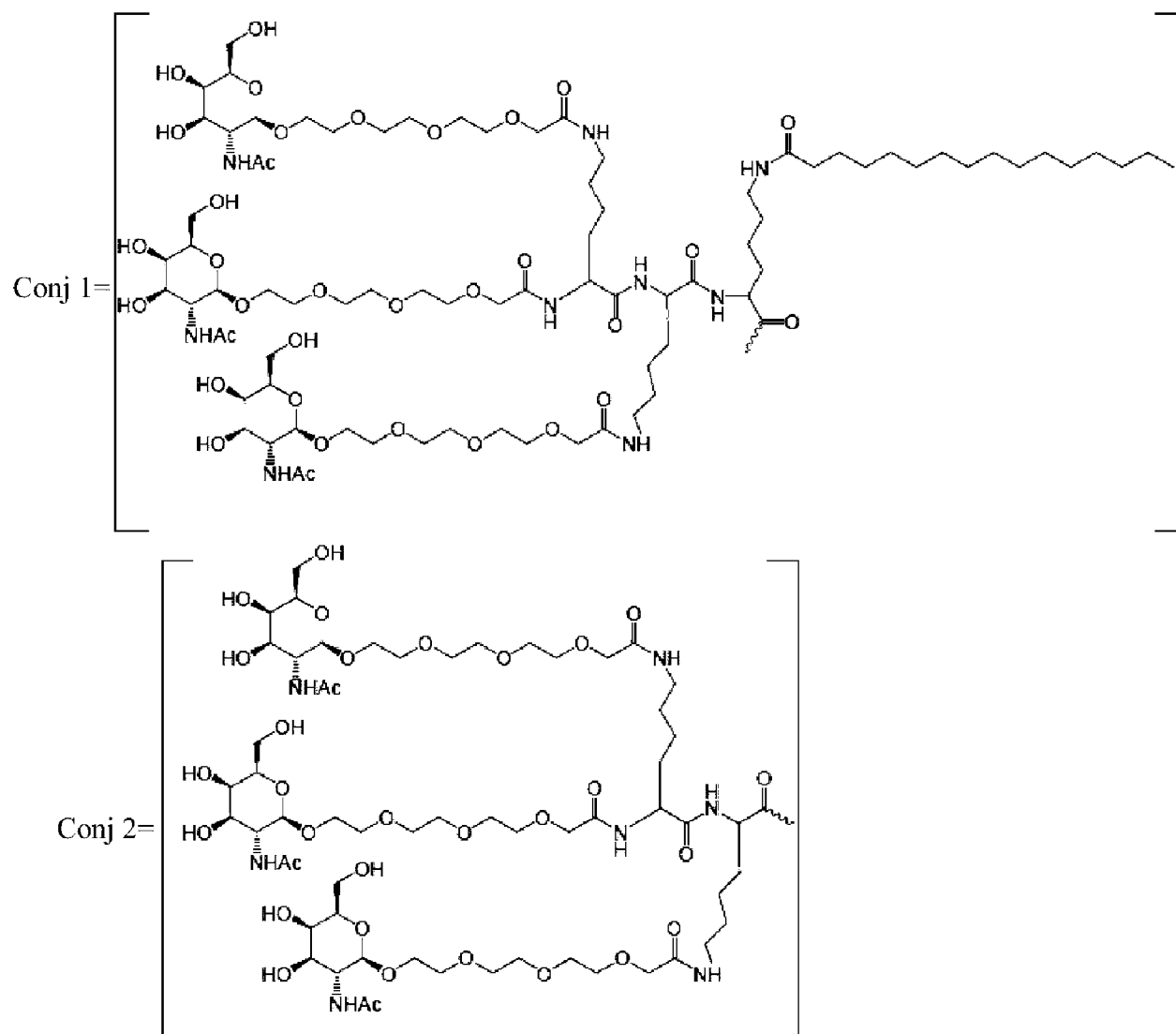
20. Олигомерный конъюгат для применения по п. 190, где указанный олигомерный конъюгат представляет собой олигомерный конъюгат по любому из п.п. 1-12.

21. Олигомерный конъюгат для применения по п.п. 19 или 20, где указанный олигомерный конъюгат вводят подкожно.

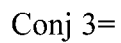


ФИГ. 1

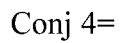
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ ЧЕРТЕЖЕЙ



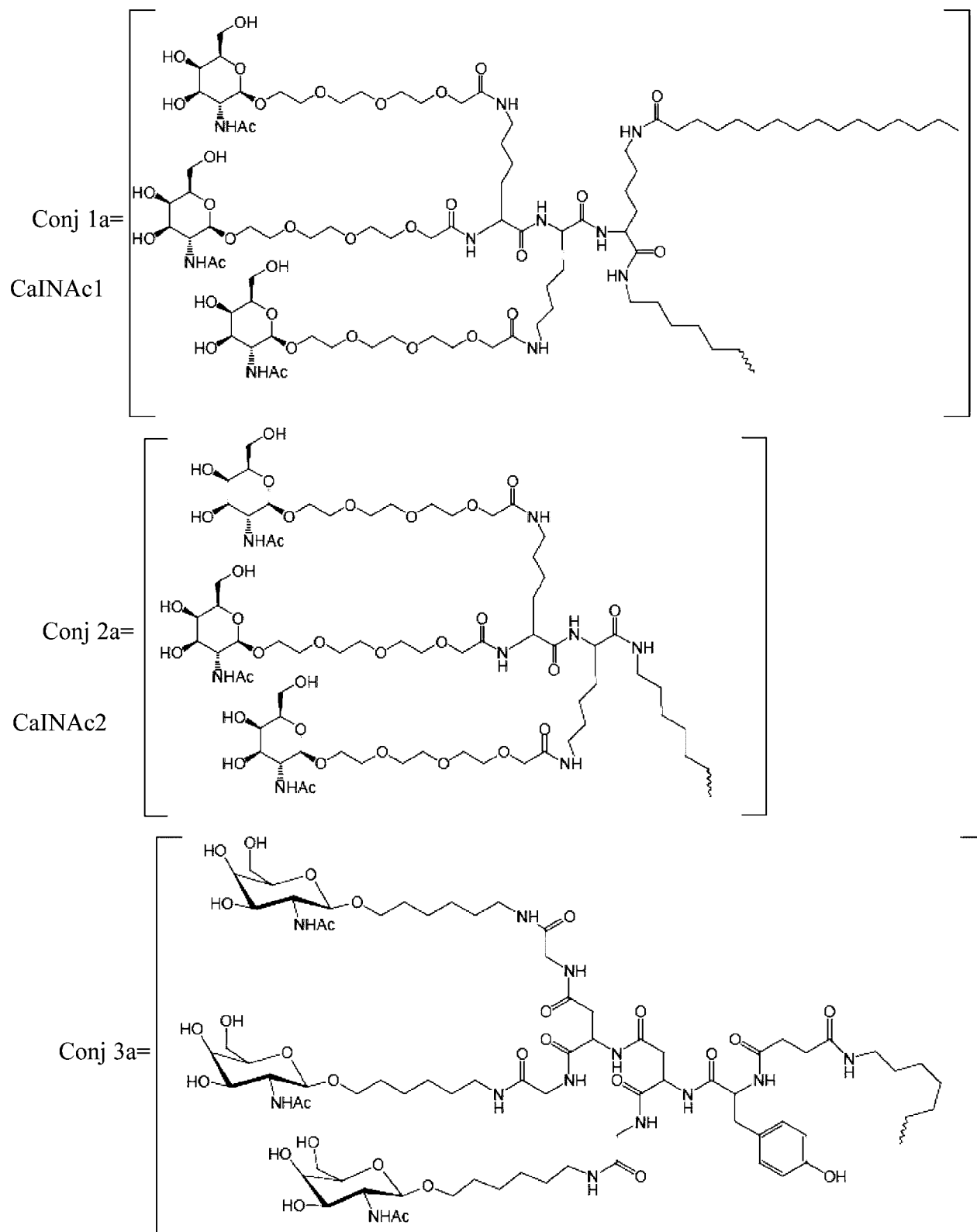
ФИГ. 3



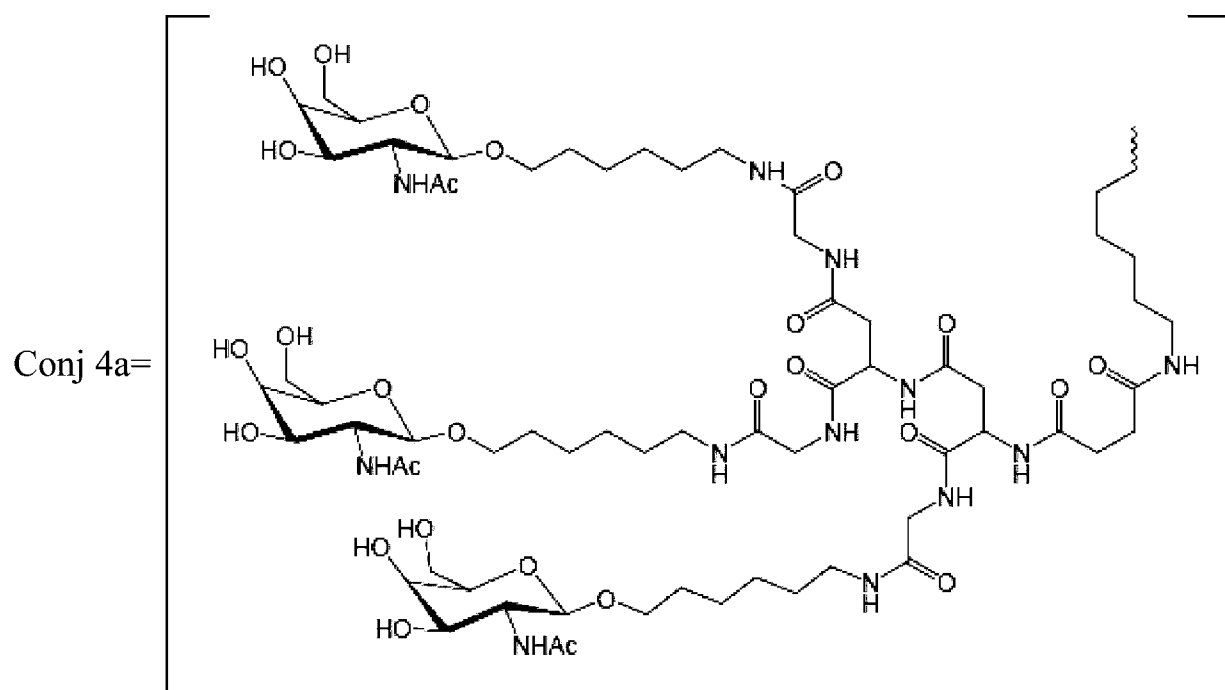
ФИГ. 3 (продолжение)



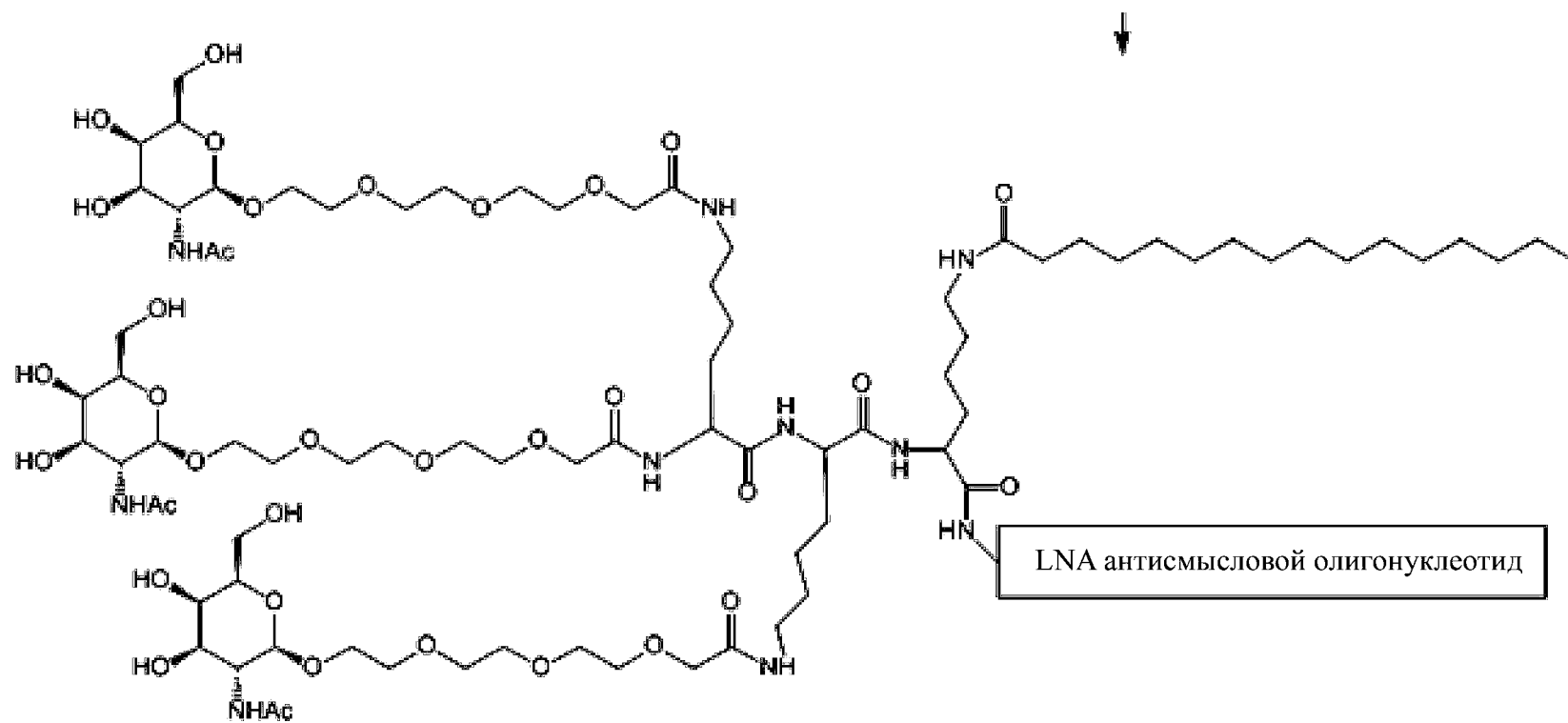
ФИГ. 4



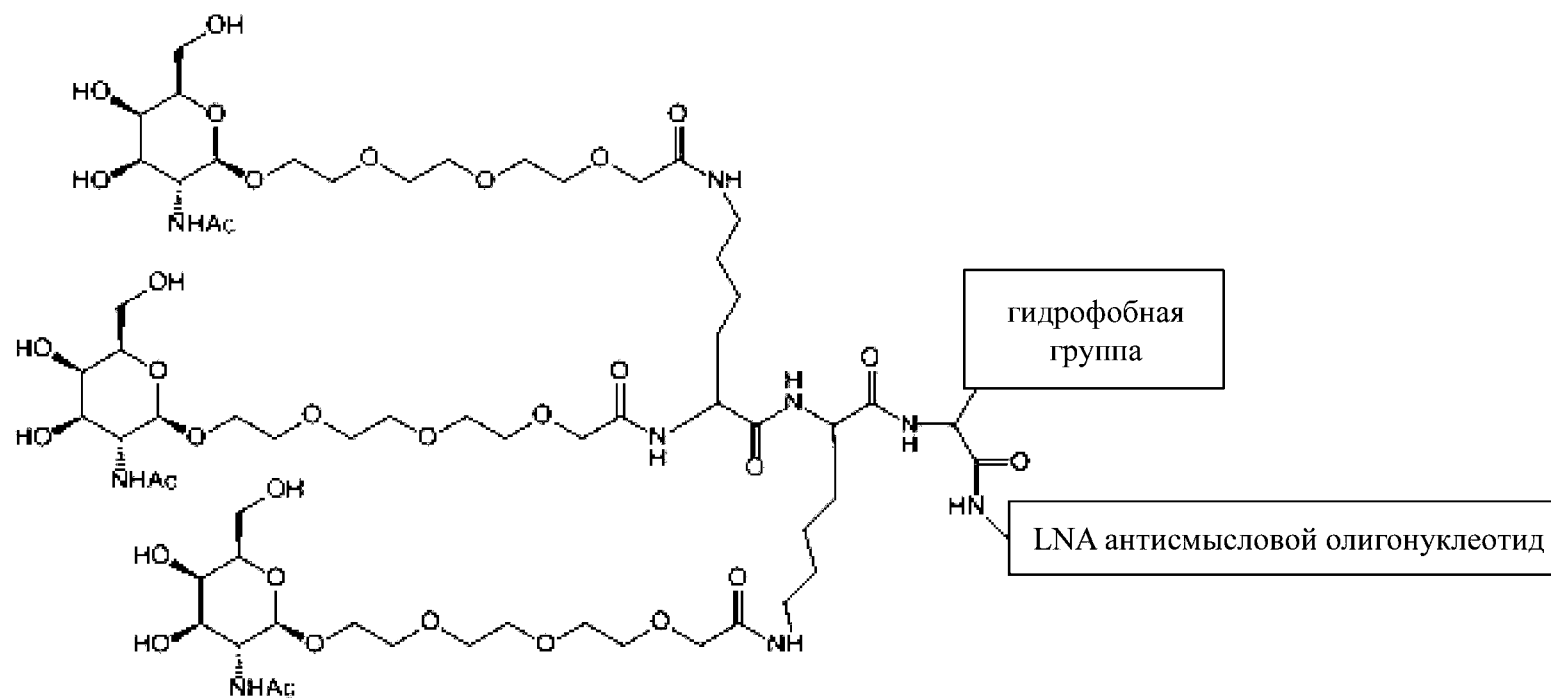
ФИГ. 3 (продолжение)



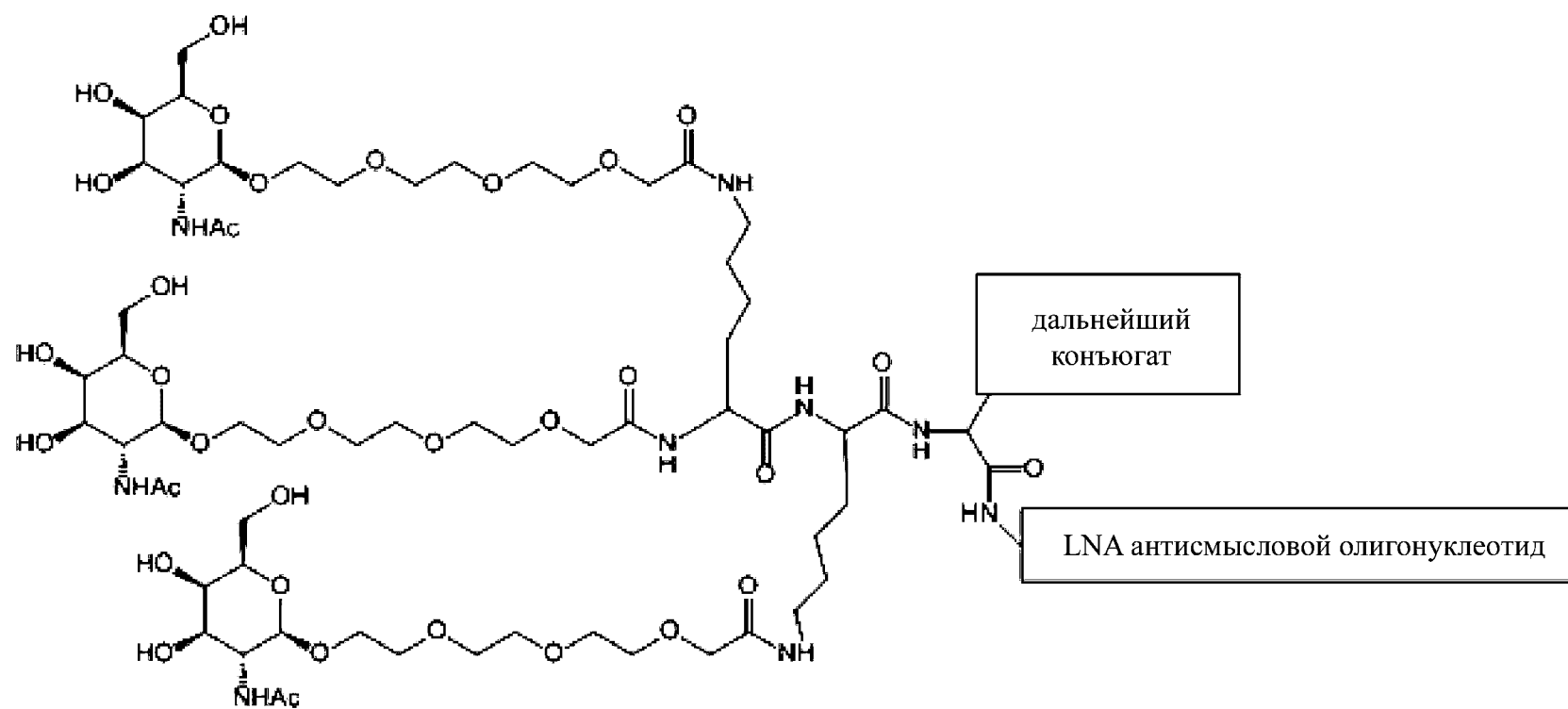
ФИГ. 3 (продолжение)



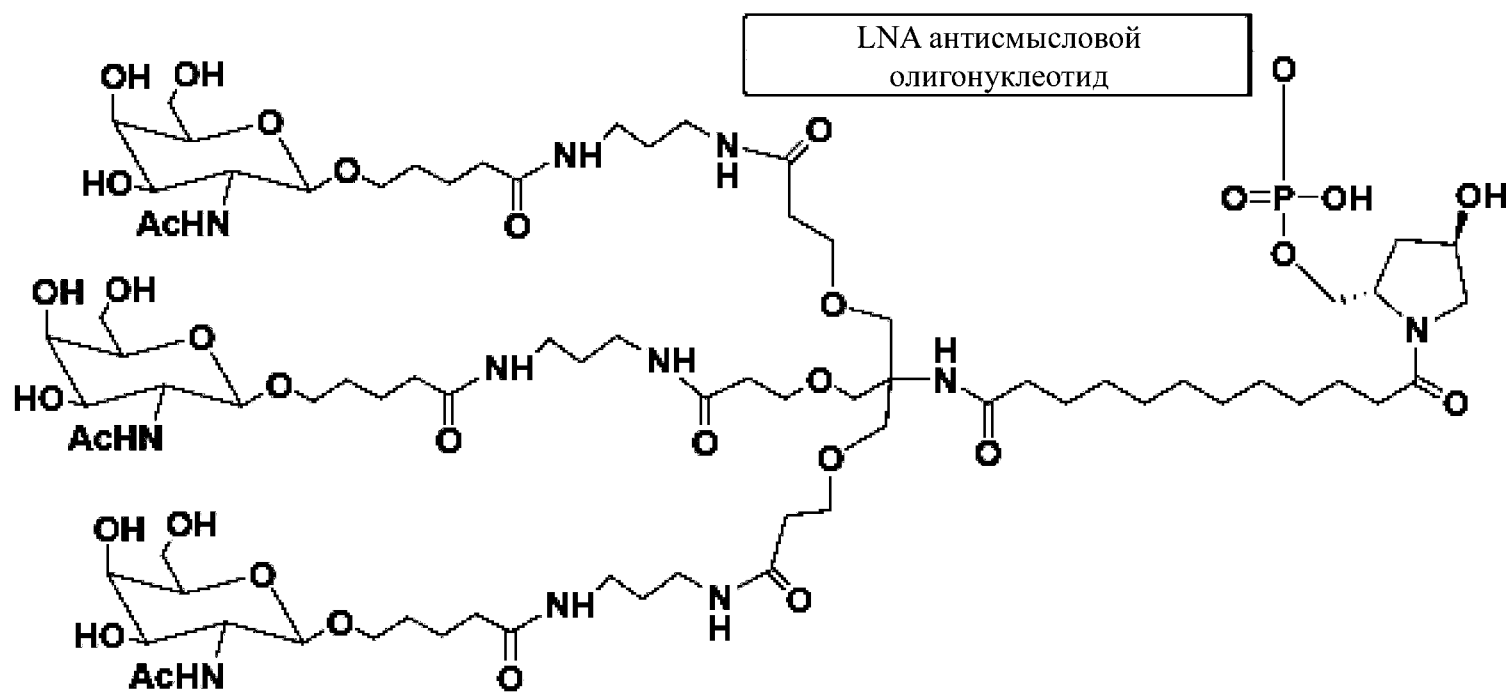
ФИГ. 4



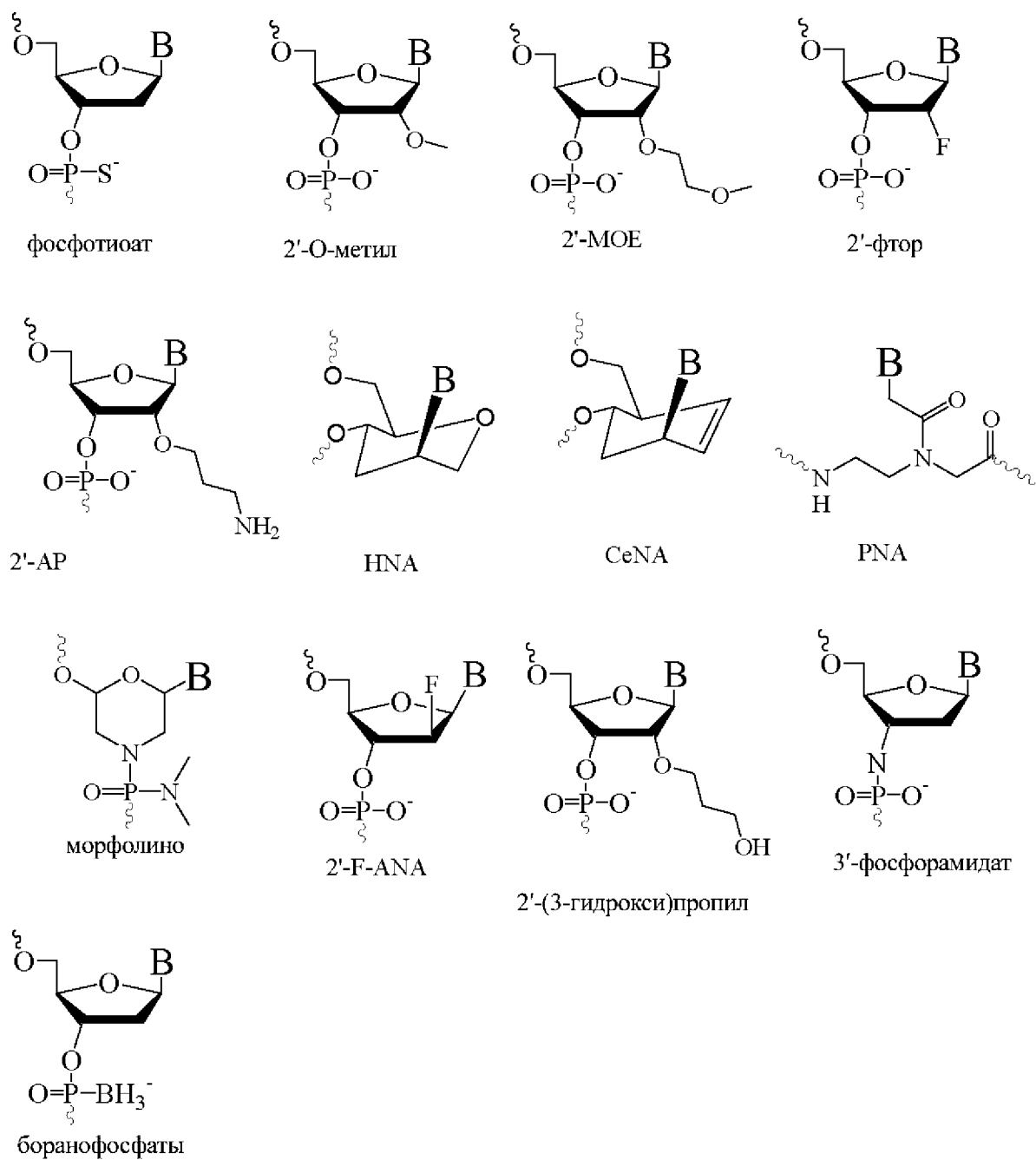
ФИГ. 4 (продолжение)



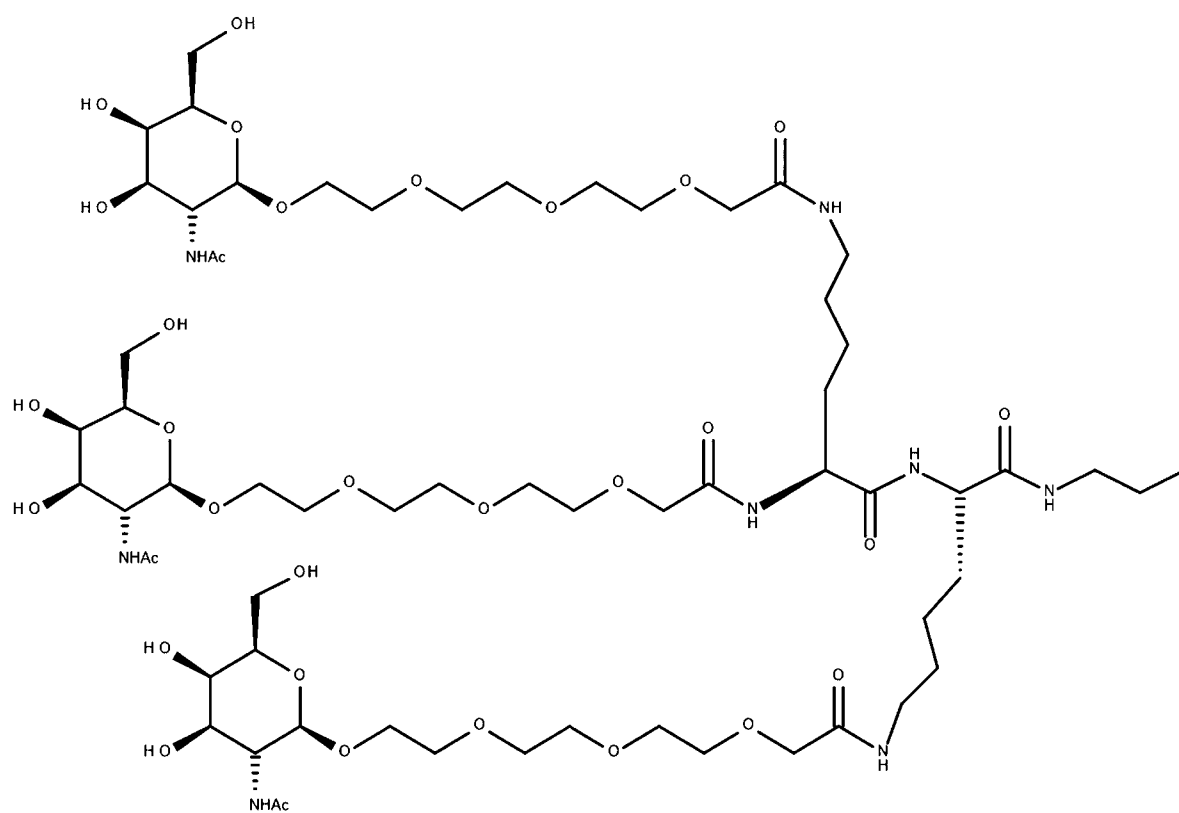
ФИГ. 4 (продолжение)



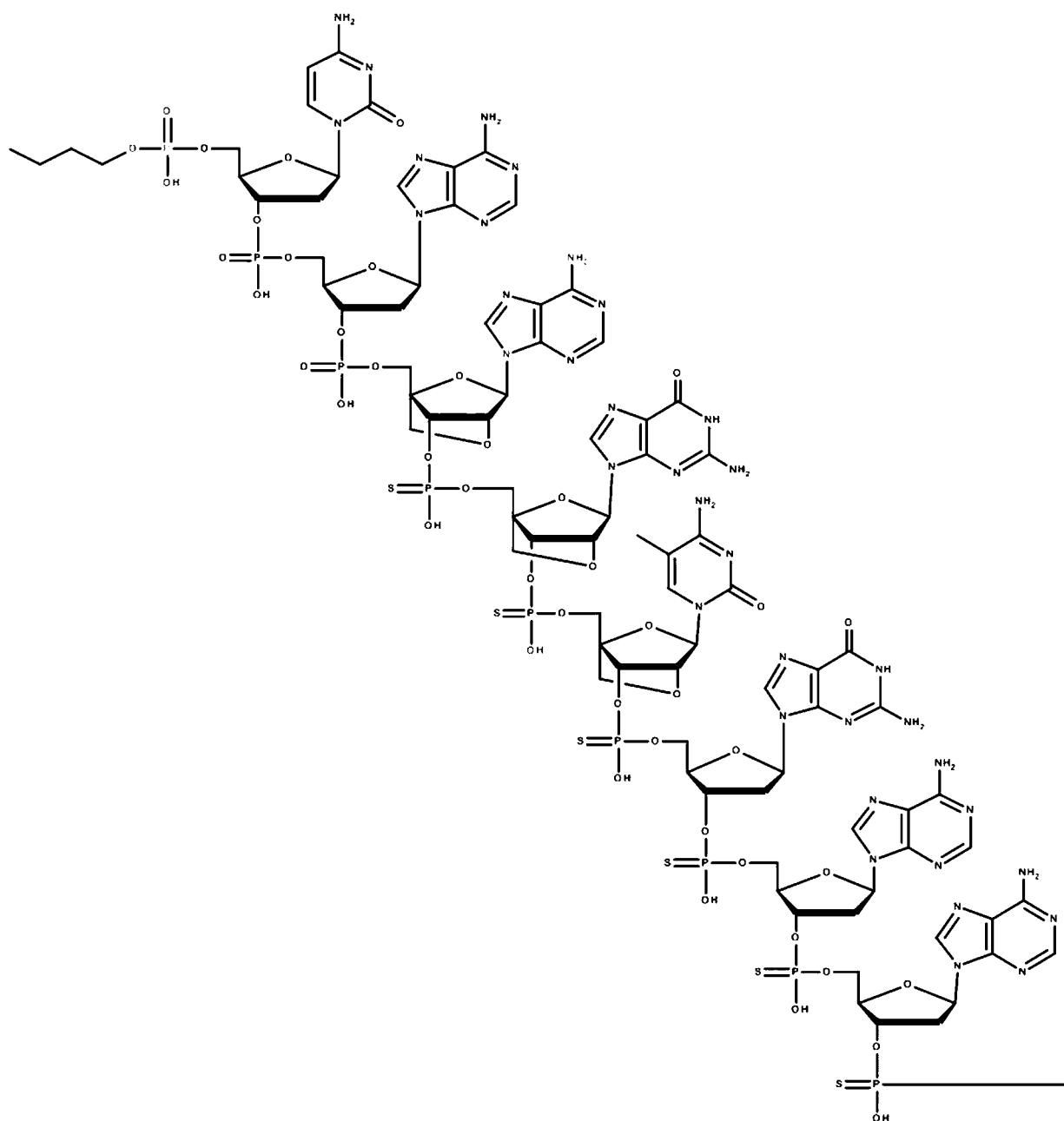
ФИГ. 4 (продолжение)



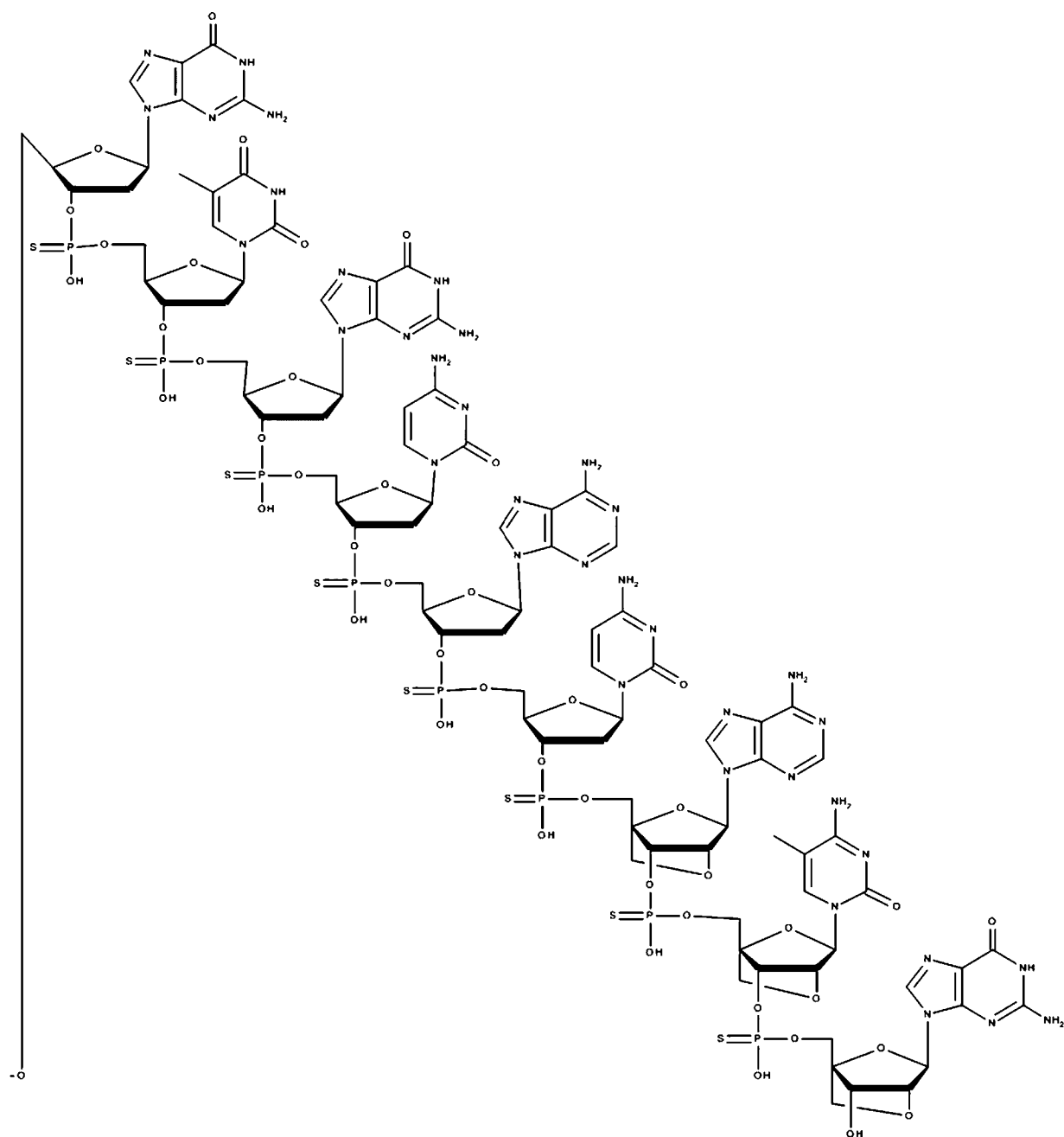
ФИГ. 5



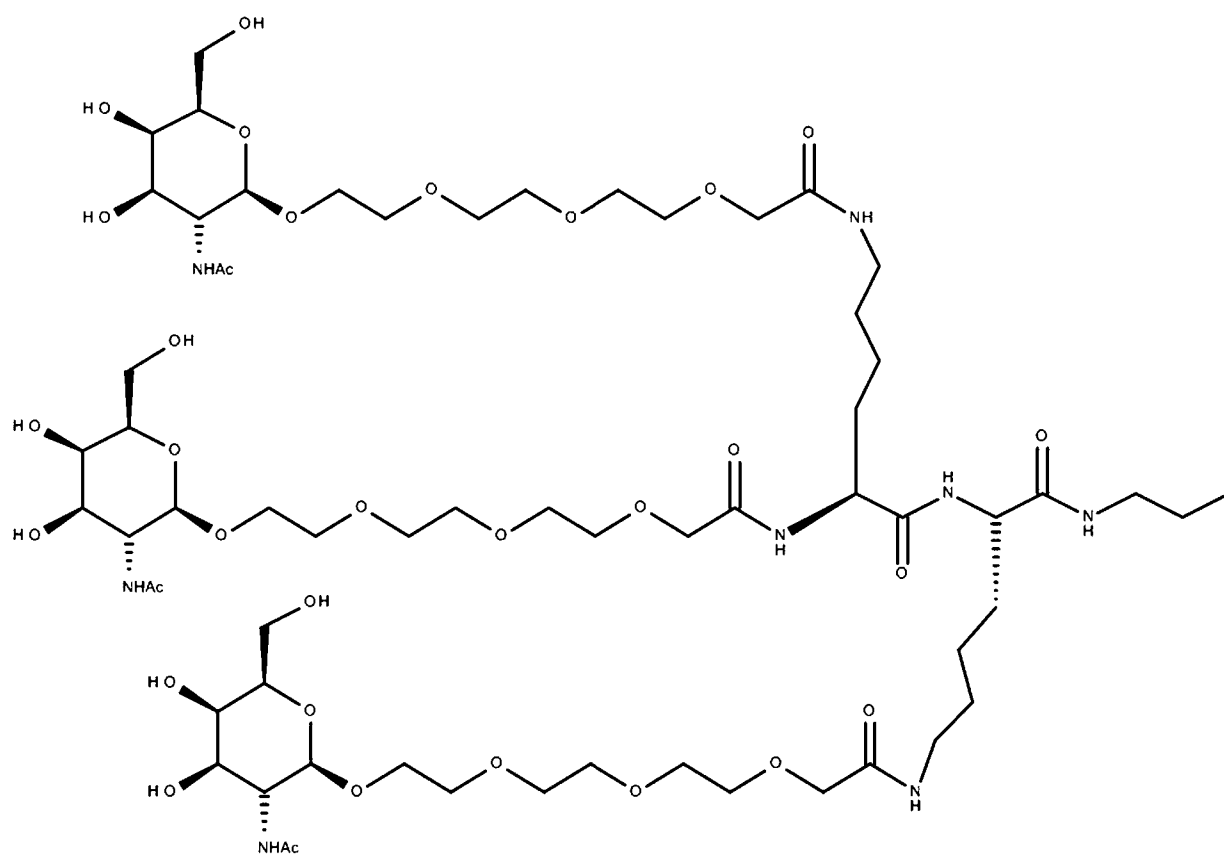
ФИГ. 6



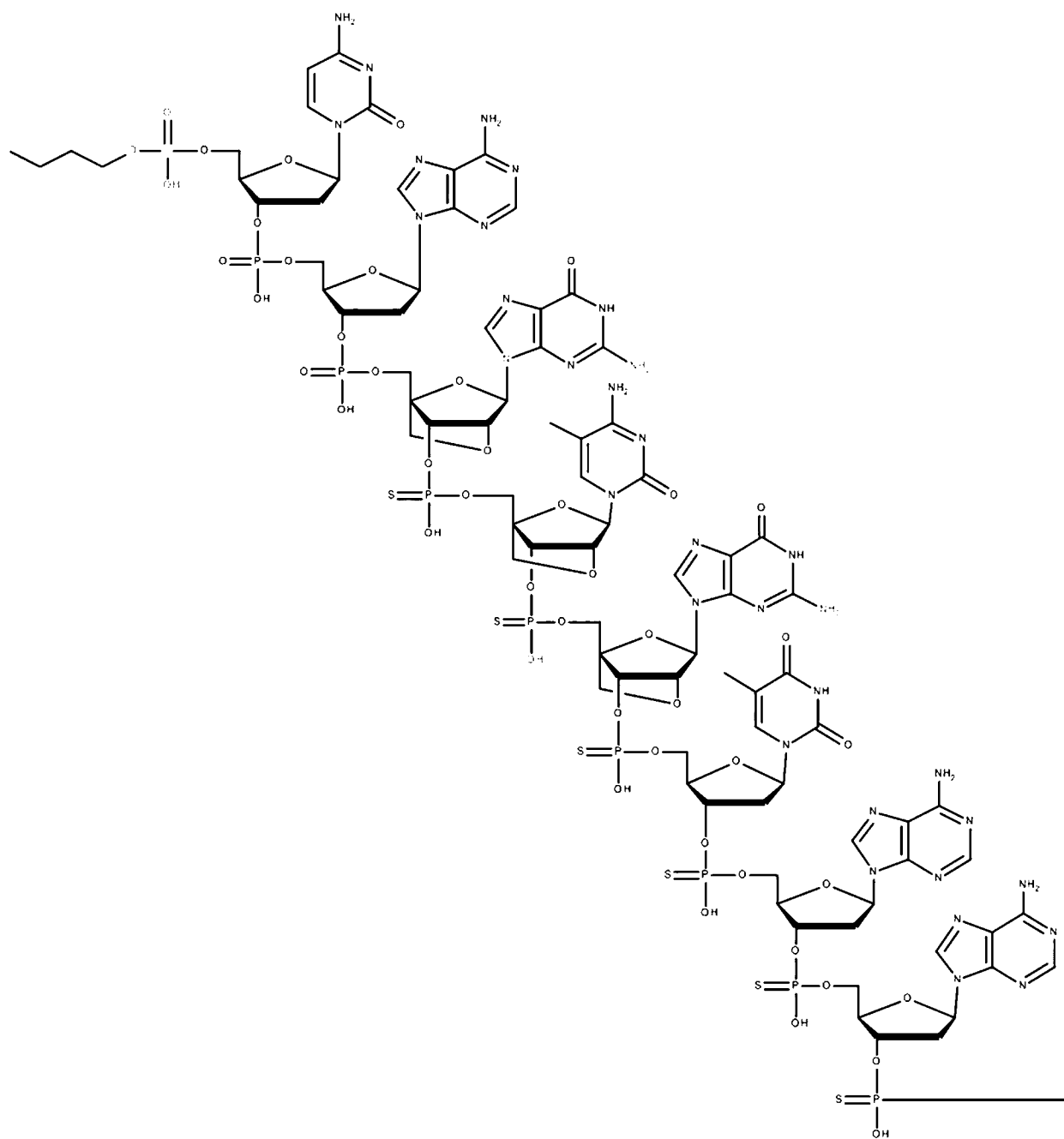
ФИГ. 6 (продолжение)



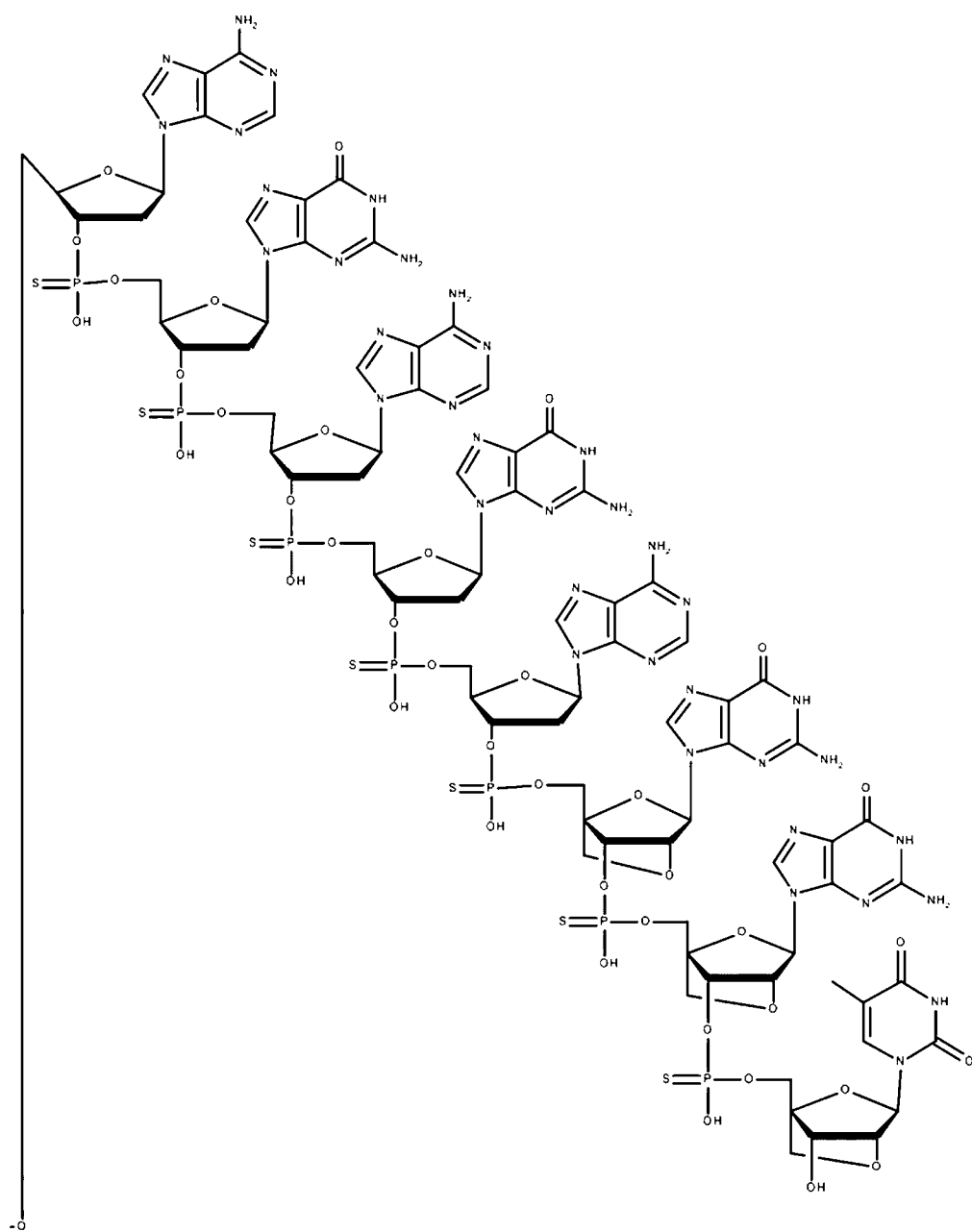
ФИГ. 6 (продолжение)



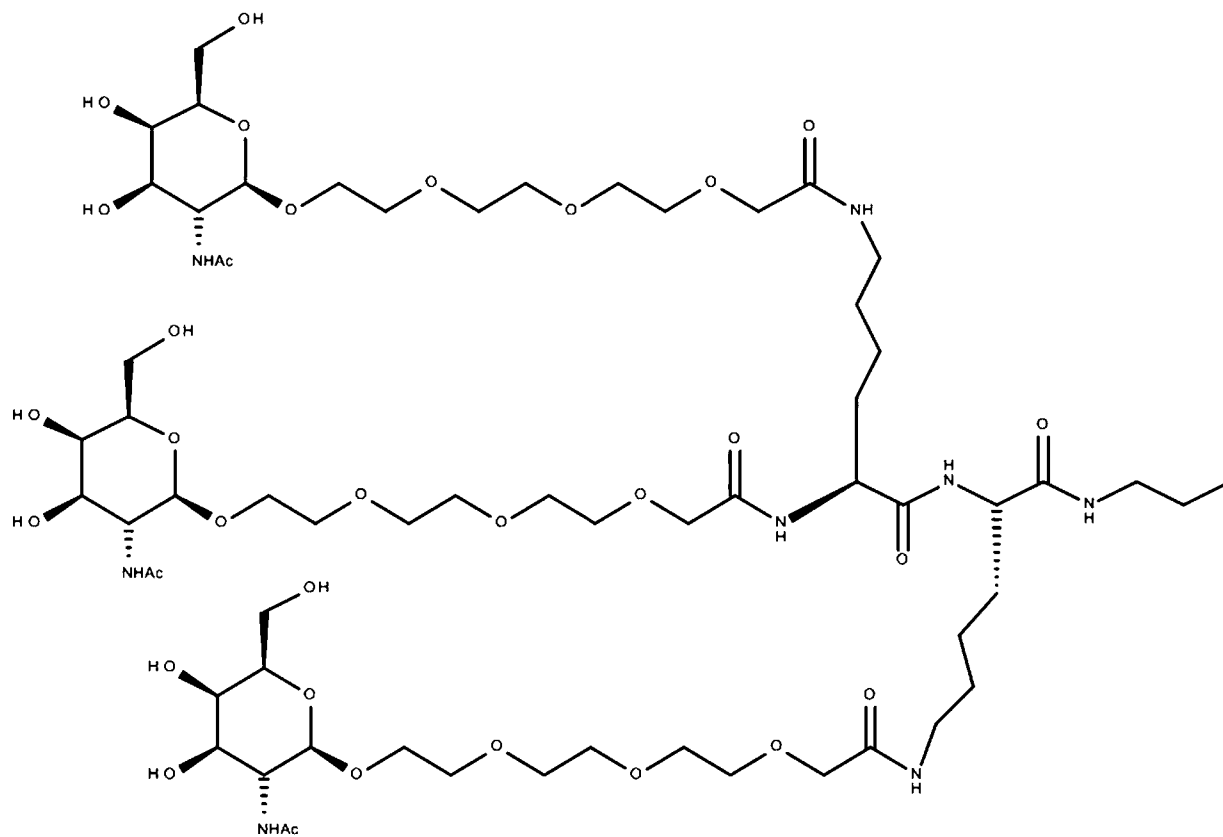
ФИГ. 7



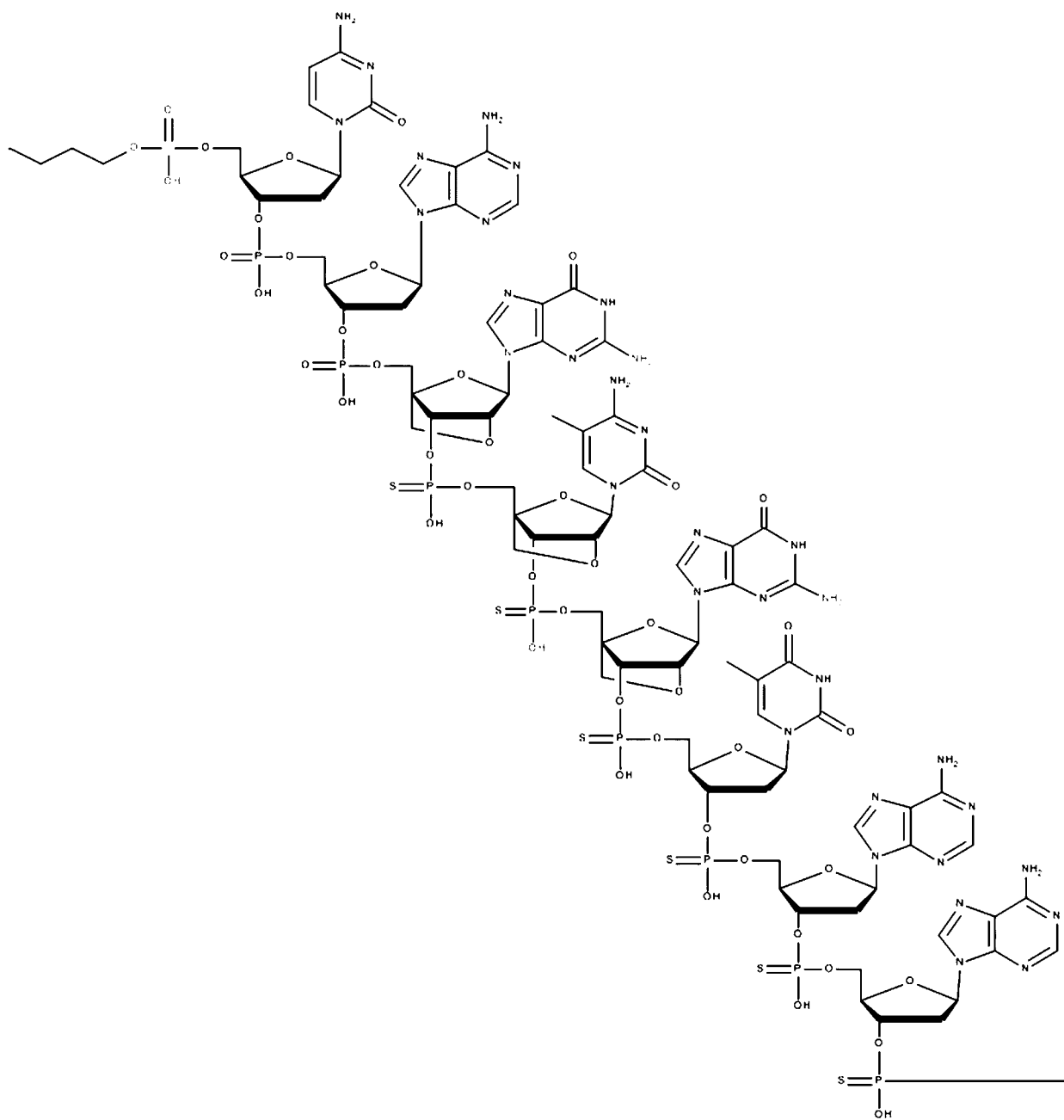
ФИГ. 7 (продолжение)



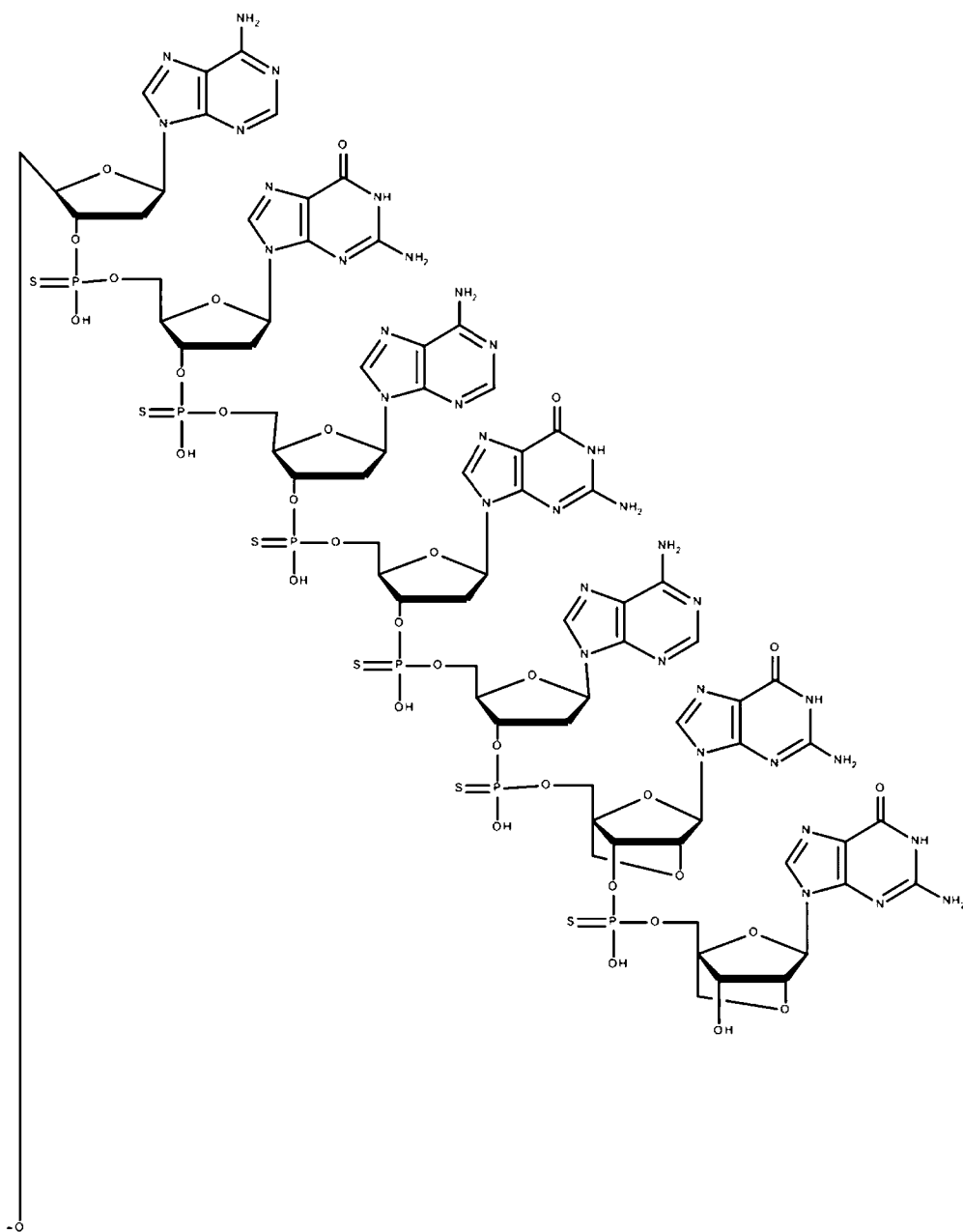
ФИГ. 7 (продолжение)



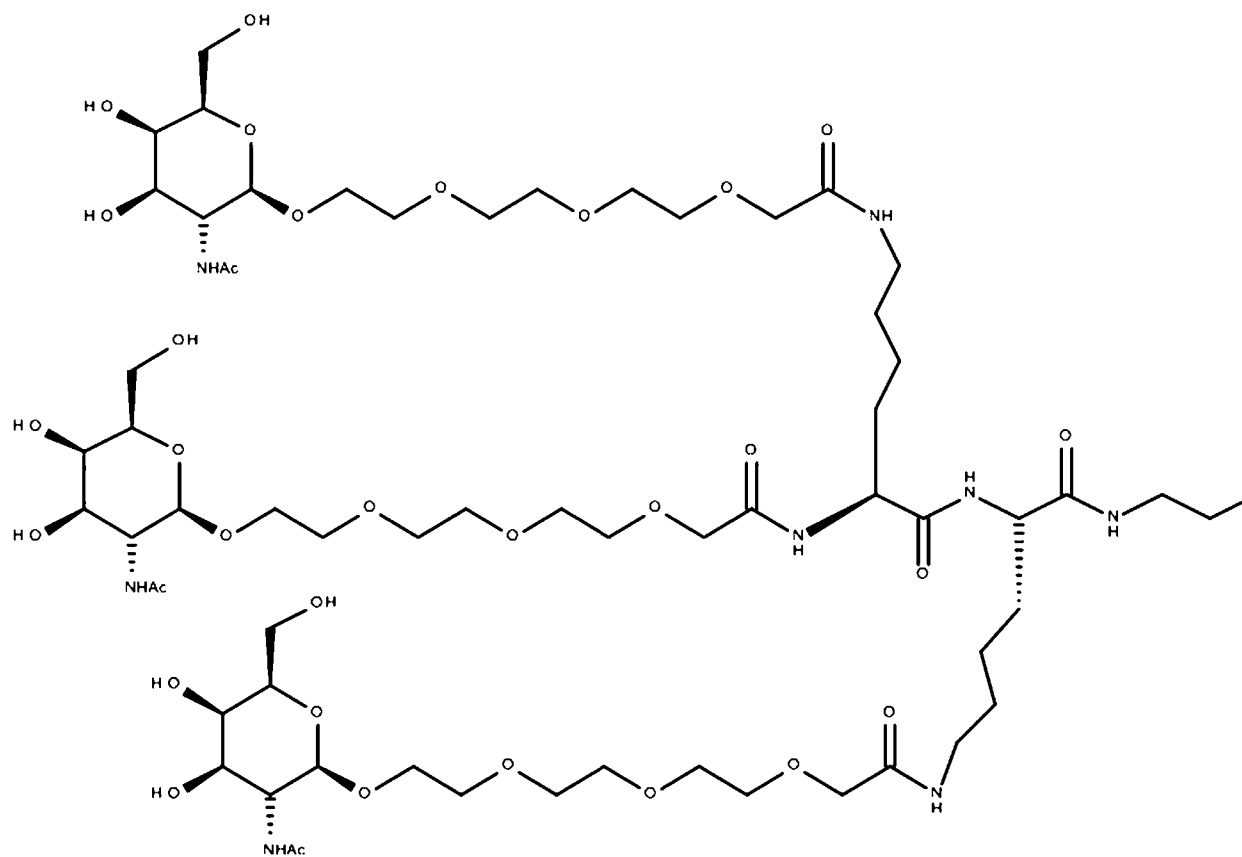
ФИГ. 8



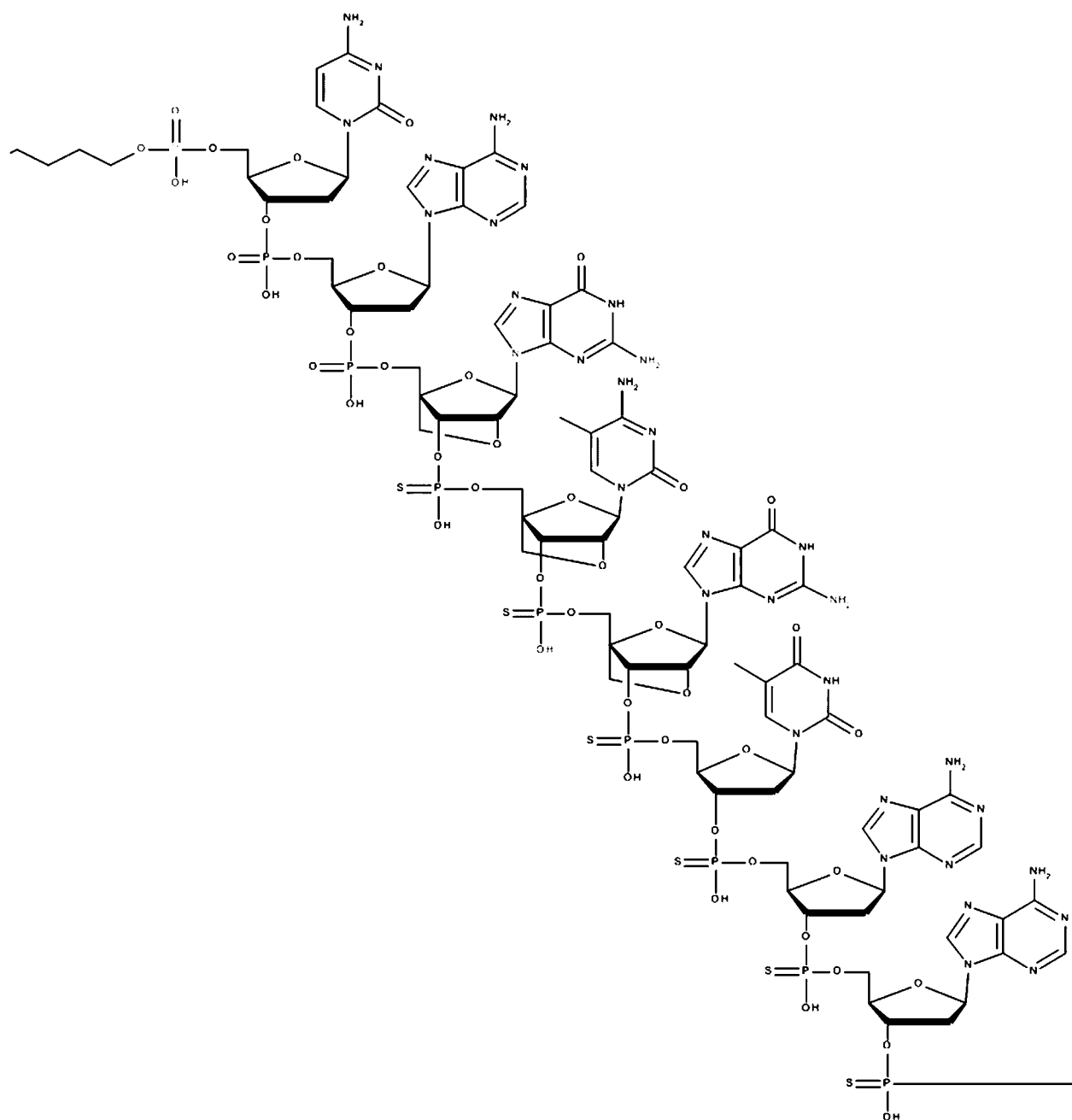
ФИГ. 8 (продолжение)



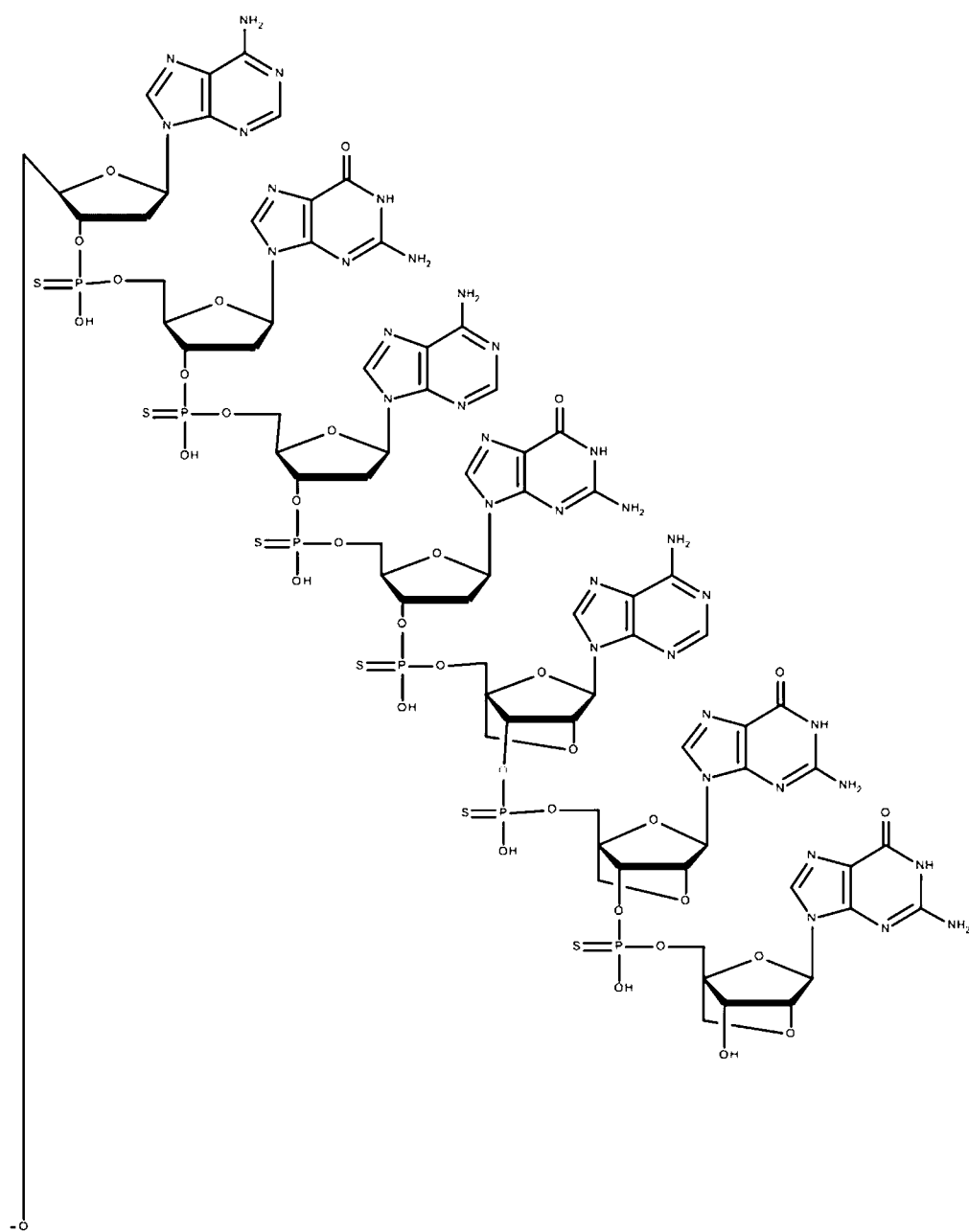
ФИГ. 8 (продолжение)



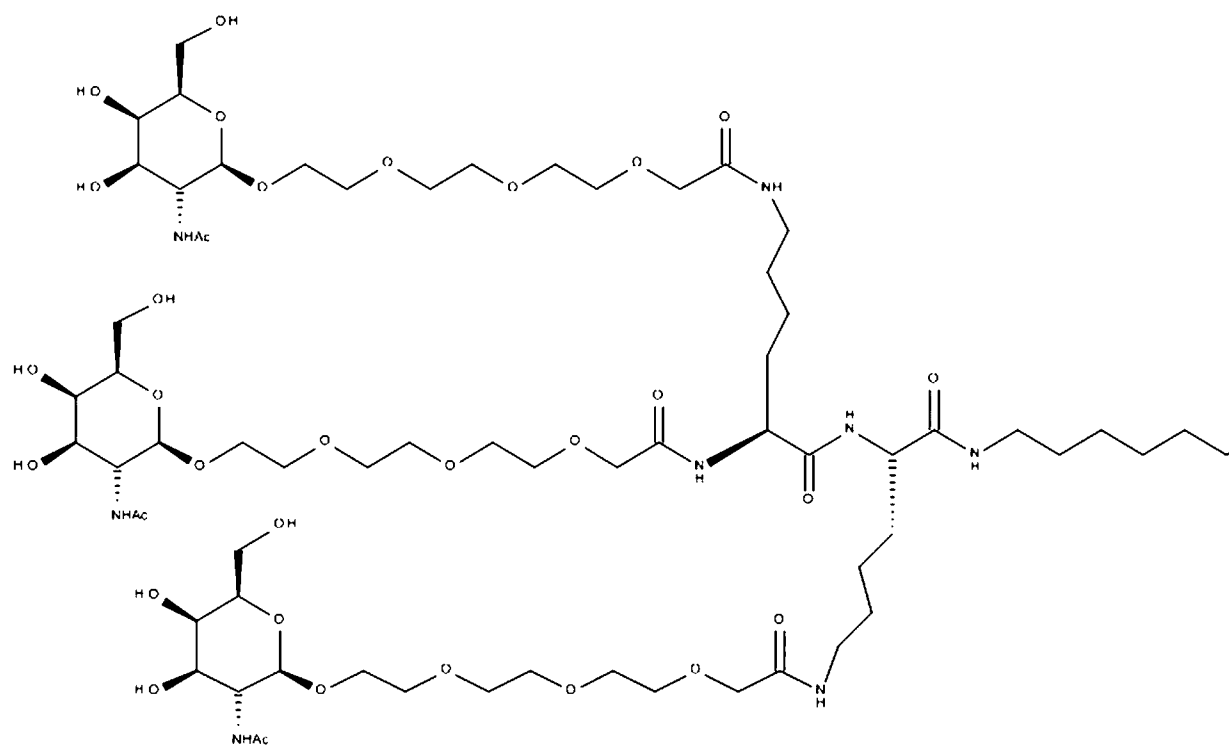
ФИГ. 9



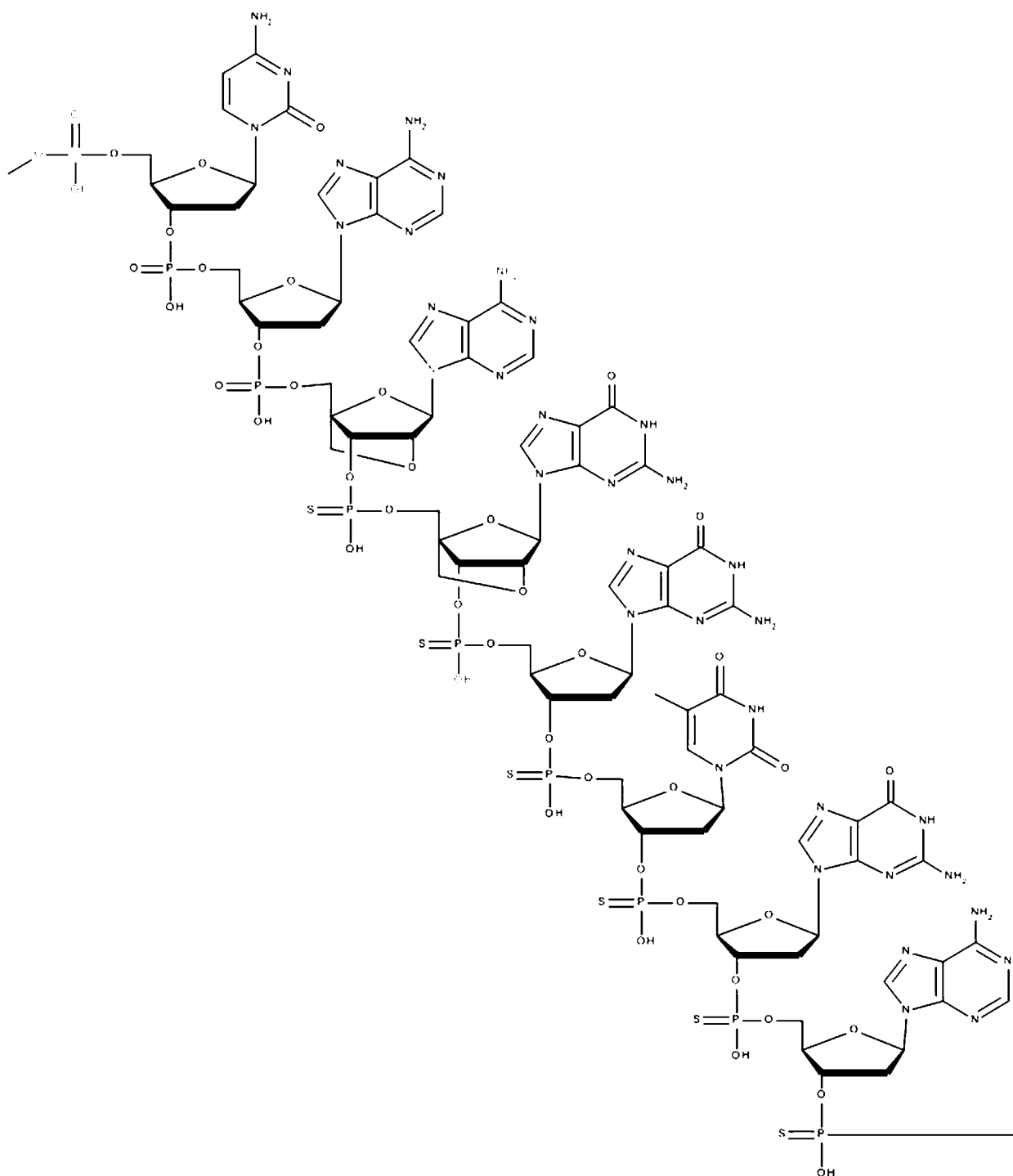
ФИГ. 9 (продолжение)



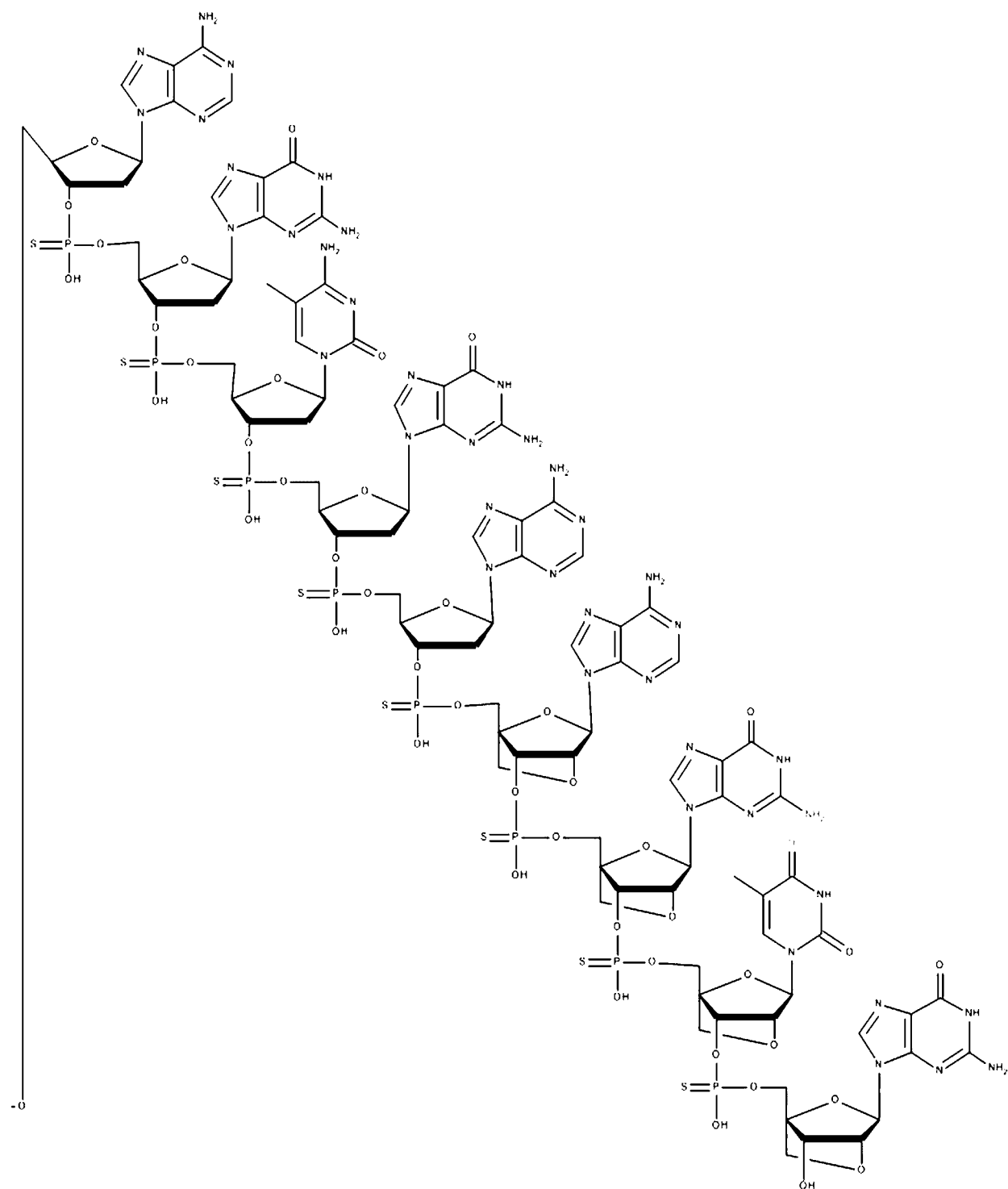
ФИГ. 9 (продолжение)



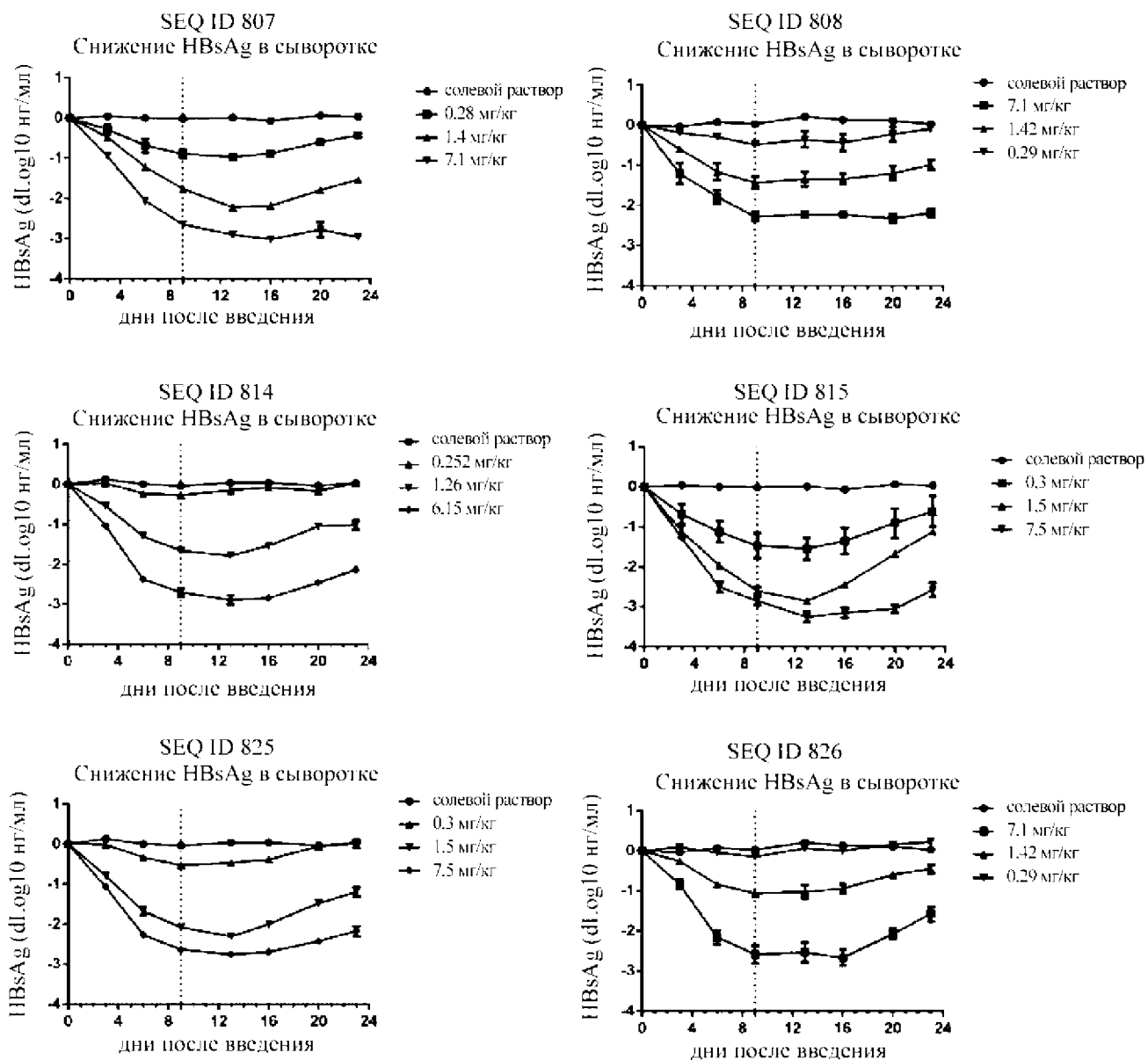
ФИГ. 10



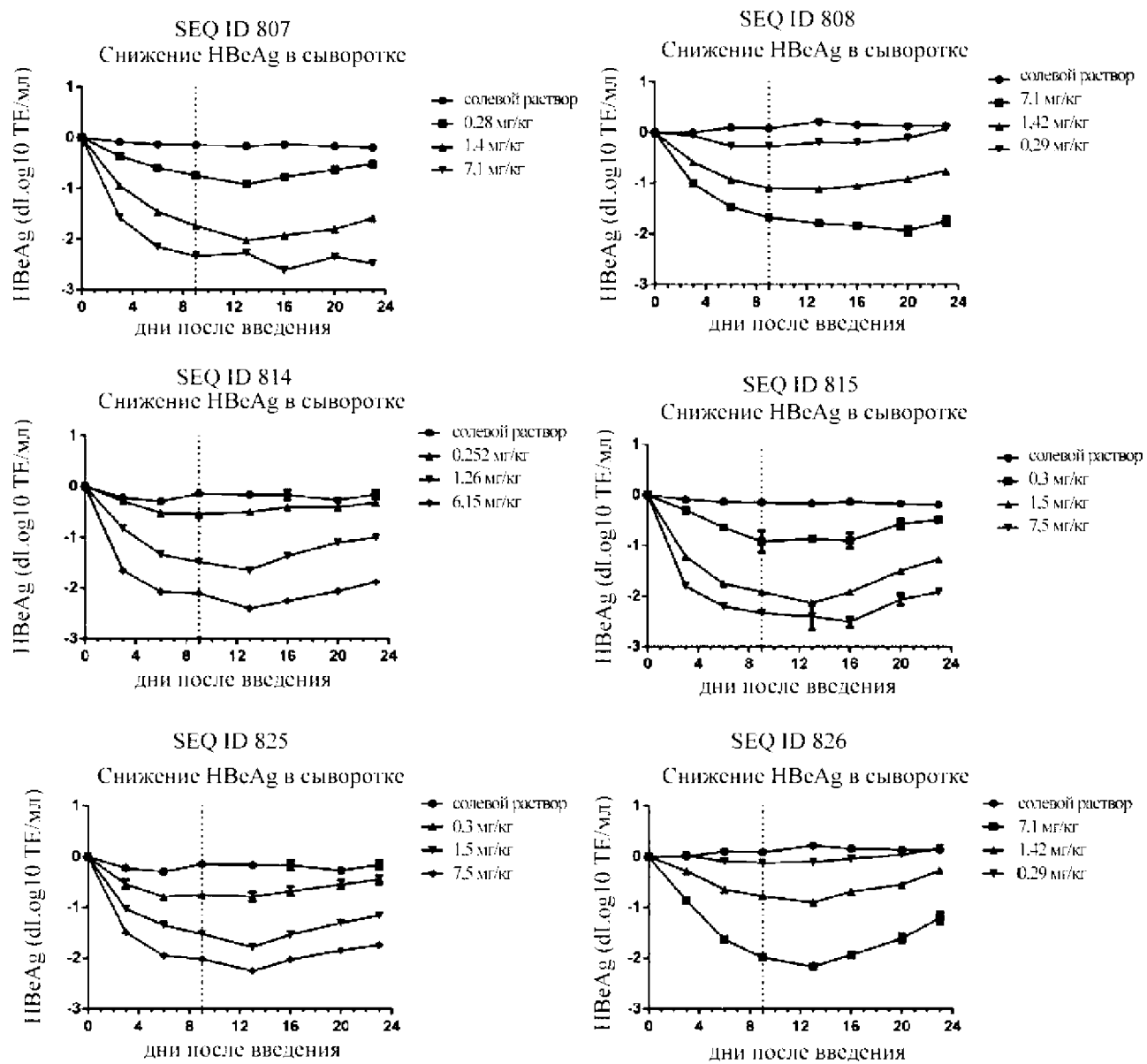
ФИГ. 10 (продолжение)



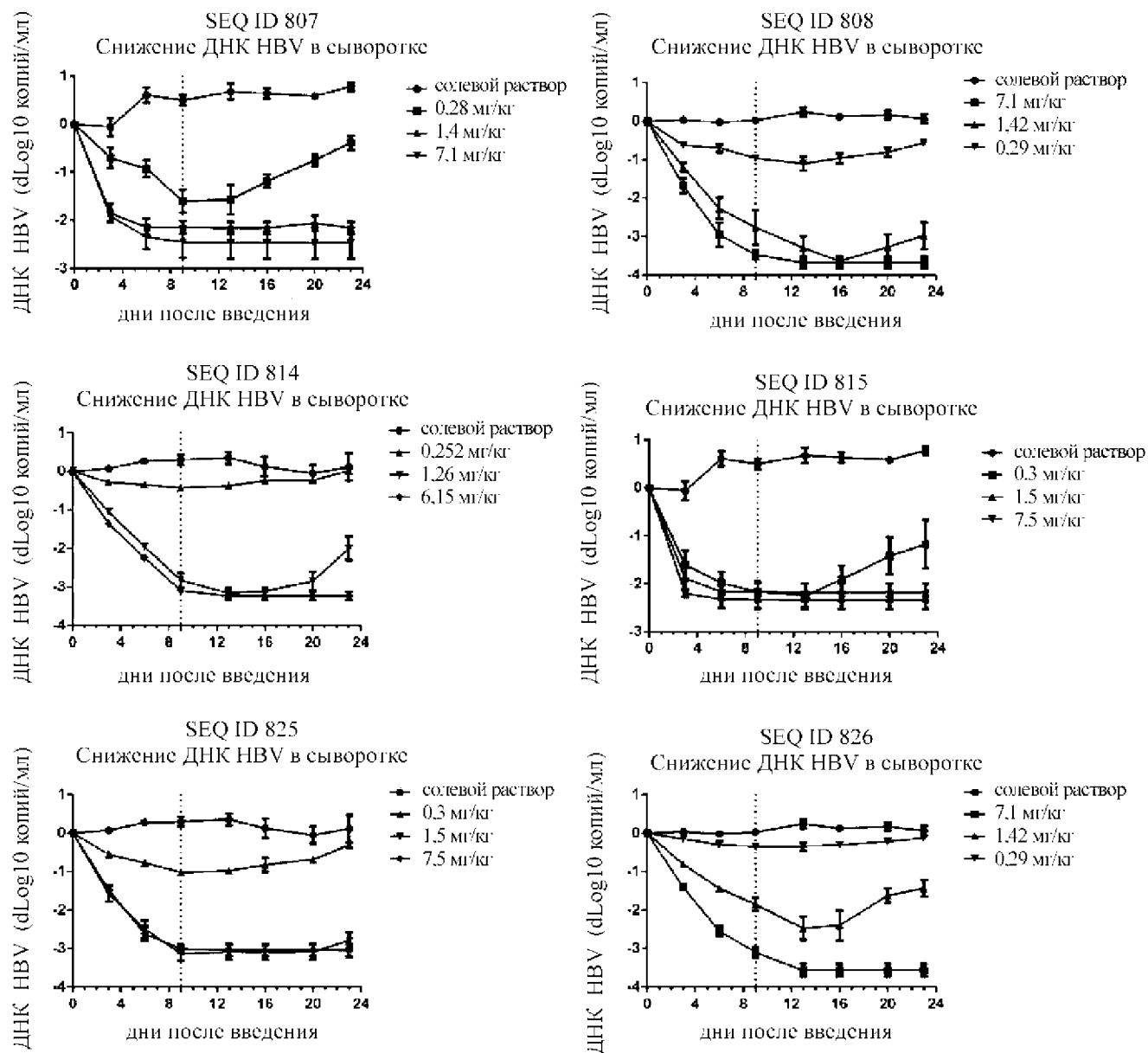
ФИГ. 10 (продолжение)



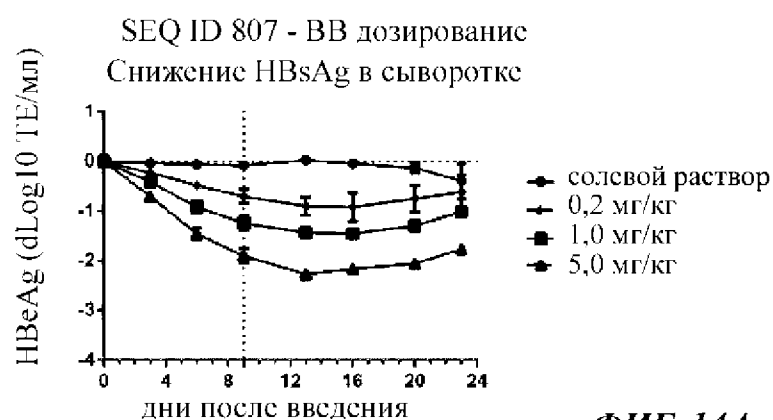
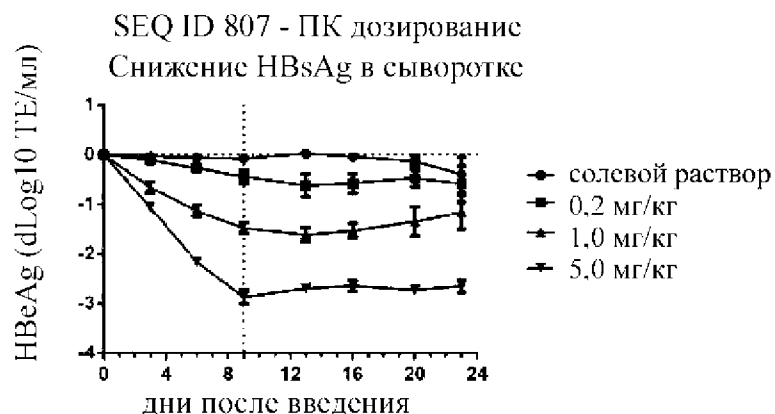
ФИГ. 11



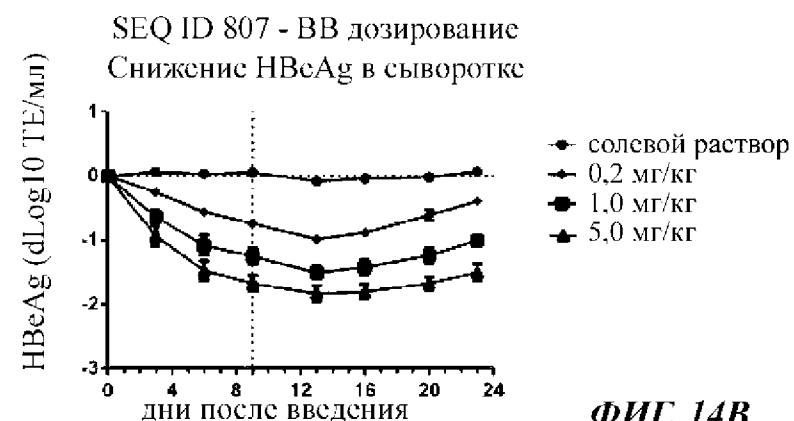
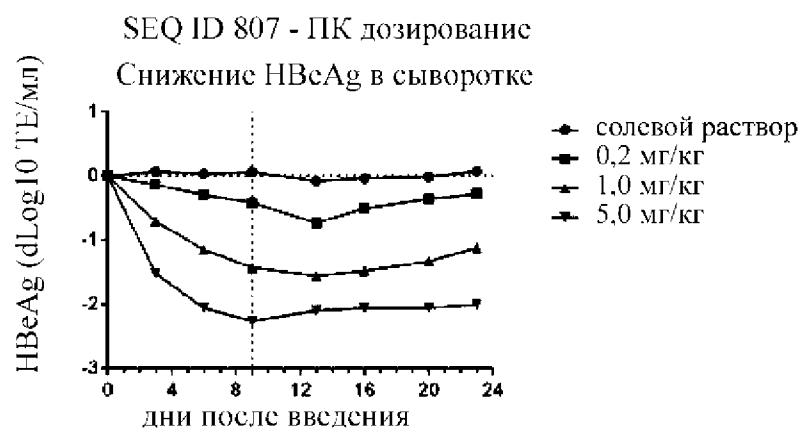
ФИГ. 12



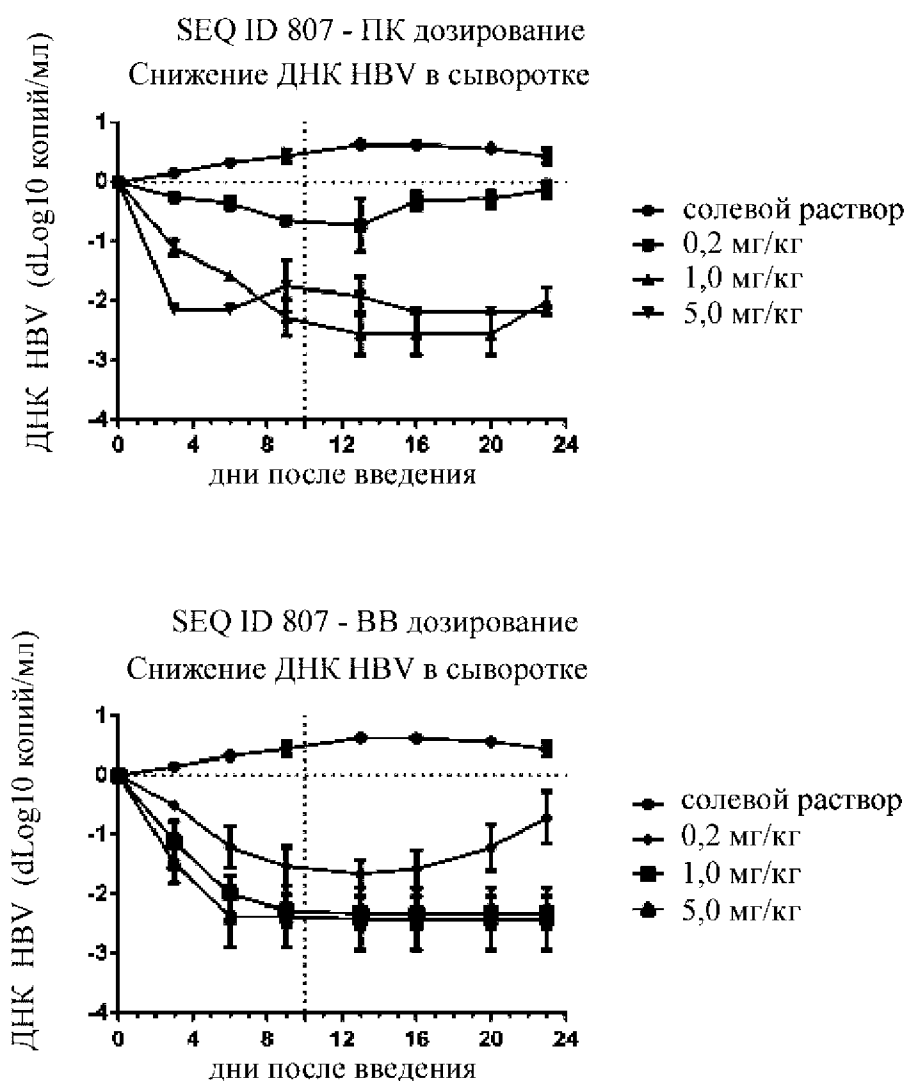
ФИГ. 13



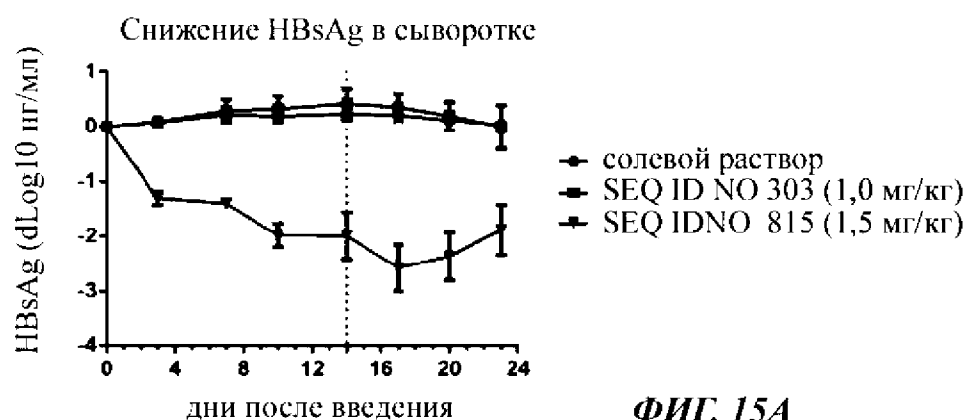
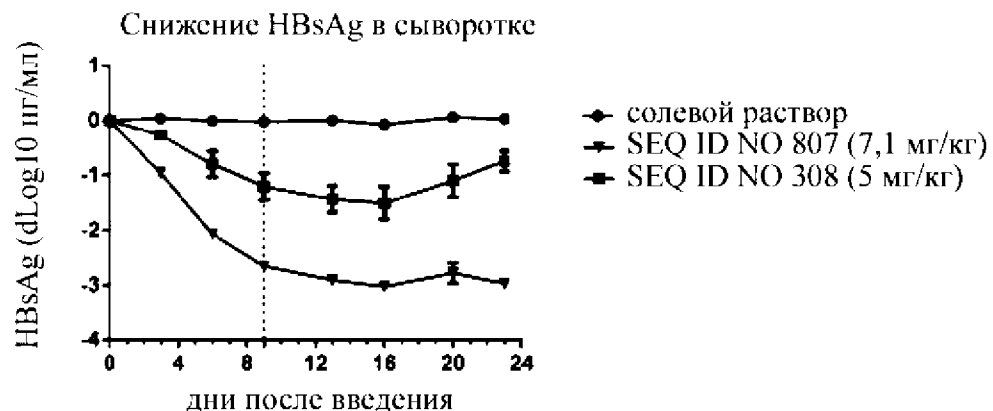
ФИГ. 14А



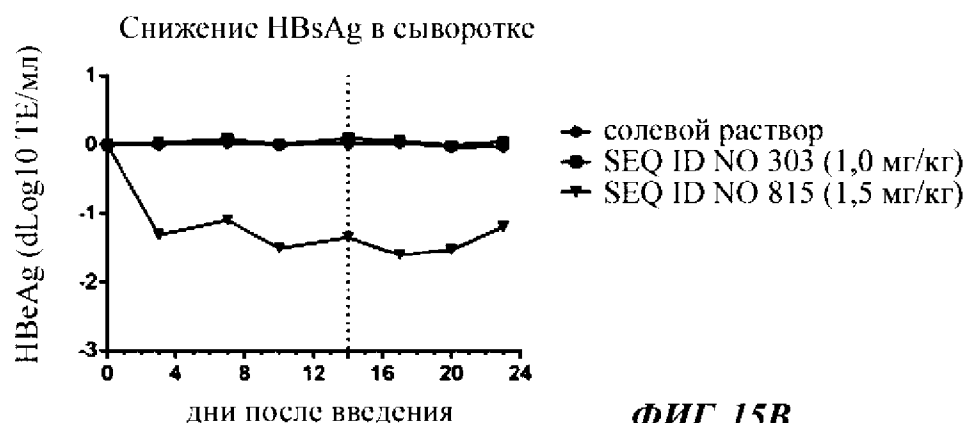
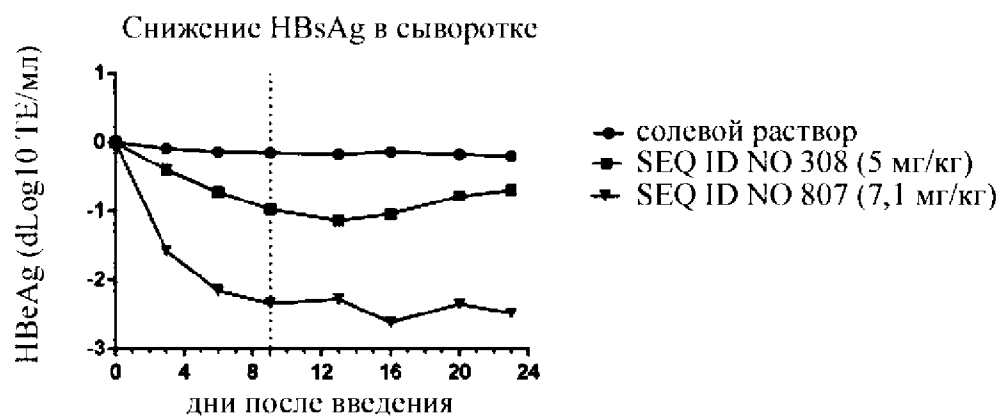
ФИГ. 14В



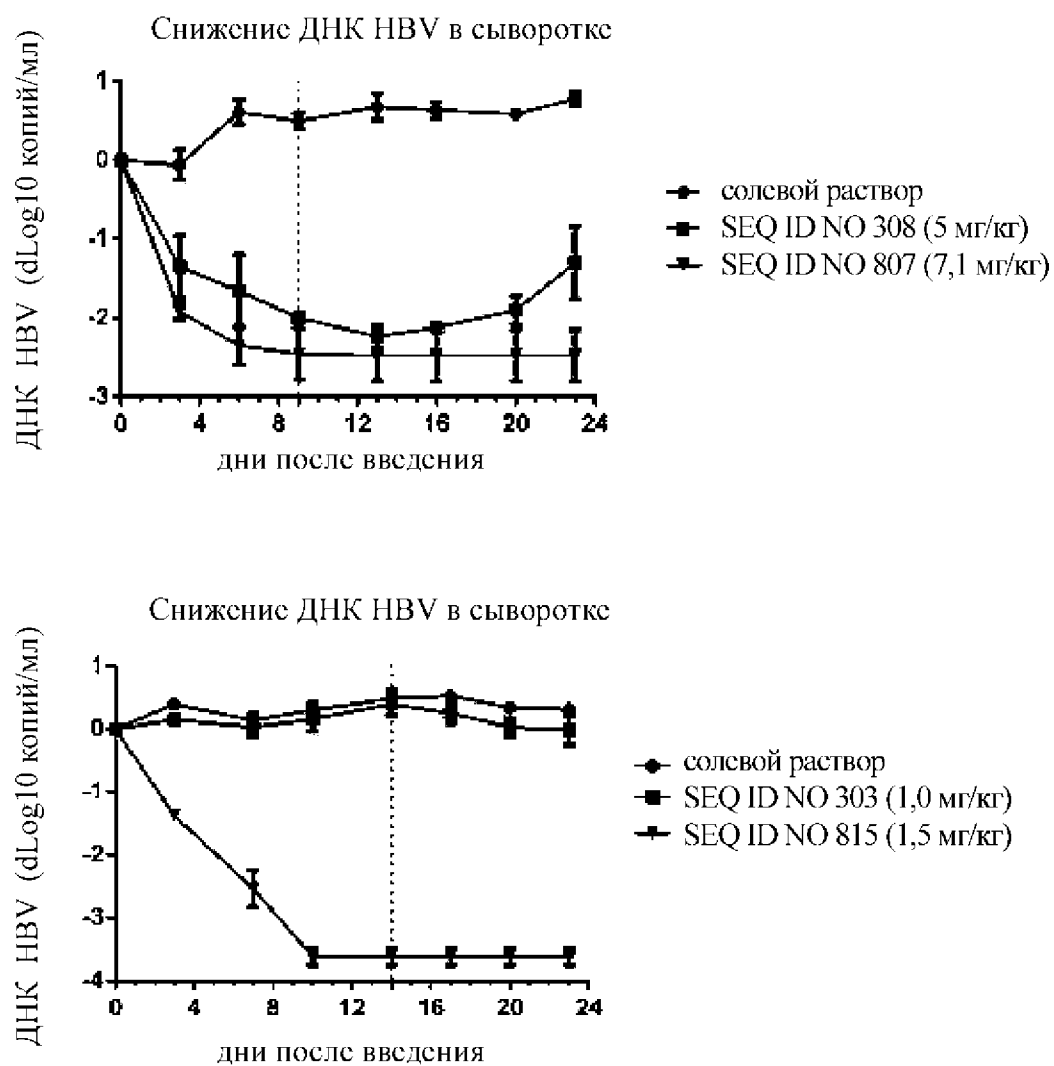
ФИГ. 14С



ФИГ. 15А



ФИГ. 15В



ФИГ. 15С