(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191657 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.08

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. ***C12Q 1/68*** (2018.01)
C12N 15/113 (2010.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ HSD17B13

(31) **62/783,680; 62/825,581; 62/827,524**
(32) **2018.12.21; 2019.03.28; 2019.04.01**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/068051**
(87) **WO 2020/132564 2020.06.25**

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

(72) Изобретатель:
Фрейер Сьюзан М., Мюррей Сюзан Ф. (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Предусматриваются способы, соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии HSD17B13. Такие соединения, композиции и способы являются применимыми для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13.

202191657 A1

202191657 A1

МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ HSD17B13

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронной форме. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием BIOL0350WOSEQ_ST25.txt, созданного 13 декабря 2019 г., размер которого составляет 640 кБ. Информация из перечня последовательностей в электронной форме включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

В вариантах осуществления настоящего изобретения предусматриваются способы, соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 13 (LOC345275; 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы; HSD17B13; HSD17β13) и в некоторых случаях снижения количества белка HSD17B13 в клетке или у животного, что может быть применимо для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13.

Предпосылки изобретения

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) охватывает целый спектр заболеваний печени от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (NASH) и цирроза. NAFLD определяется как накопление жира в печени, превышающее 5% по весу, при отсутствии значительного употребления алкоголя, приема стеатогенного лекарственного препарата или наследственного заболевания (Kotronen et al, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2008, 28: 27-38).

Неалкогольный стеатогепатит (NASH) представляет собой NAFLD с наличием признаков воспаления и повреждения печени. Гистологически NASH определяется по наличию макровезикулярного стеатоза, гепатоцеллюлярного баллонирования и лобулярных воспалительных инфильтратов (Sanyal, Hepatol. Res. 2011. 41: 670-4). По оценкам NASH затрагивает 2-3% общей численности населения. При наличии других патологий, таких как ожирение или диабет, прогнозируемая частота встречаемости возрастает до 7% и 62% соответственно (Hashimoto et al, J. Gastroenterol. 2011. 46(1): 63-69).

Краткое описание изобретения

В определенных вариантах осуществления, представленных в данном документе, представлены соединения и способы снижения количества или активности mRNA HSD17B13, а в определенных вариантах осуществления – снижения количества или

активности белка HSD17B13 в клетке или у животного. В определенных вариантах осуществления у животного имеется заболевание печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NASH. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой алкогольный стеатогепатит (ASH). В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой NAFLD. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой стеатоз печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой цирроз. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой гепатоцеллюлярную карциному. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой алкогольную болезнь печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой гепатит, вызванный HCV. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой хронический гепатит. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой наследственный гемохроматоз. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой первичный склерозирующий холангит. Определенные соединения, представленные в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые обеспечивают снижение повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у животного.

Определенные варианты осуществления, представленные в данном документе, направлены на эффективные и переносимые соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии HSD17B13, которые могут быть применимы для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений или замедления прогрессирования заболеваний печени. Определенные варианты осуществления, предусматриваемые в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые являются более эффективными или имеют большее терапевтическое значение, чем публично раскрытые соединения.

Подробное описание

Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и нижеследующее подробное описание являются лишь иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявляемые варианты осуществления. В данном документе применение формы единственного числа включает форму множественного числа, если специально не указано иное. Как используется в данном документе, “или” означает “и/или”, если не указано иное. Более того, использование термина “включающий”, а также других форм,

таких как “включает” и “включен”, не является ограничивающим.

Применяемые в данном документе заголовки разделов служат только в организационных целях и не должны пониматься как ограничивающие описываемый объект. Все документы или части документов, процитированные в настоящей заявке, включая без ограничения патенты, патентные заявки, статьи, книги, научные труды и записи эталонных последовательностей в GenBank и NCBI, настоящим явно включены посредством ссылки на части документа, обсуждаемые в данном документе, а также во всей их полноте.

Понятно, что последовательность, приведенная под каждым из SEQ ID NO в примерах, содержащихся в данном документе, не зависит от какой-либо модификации сахарного фрагмента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. В силу этого соединения, определенные под SEQ ID NO, могут независимо содержать одну или несколько модификаций сахарного фрагмента, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. Номер ION у описанных под ним соединений указывает на комбинацию последовательности нуклеиновых оснований, химической модификации и мотива.

Определения

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения.

“2’-дезоксифуранозильный сахарный фрагмент” или “2’-дезоксифуранозильный сахар” означает фуранозильный сахарный фрагмент, имеющий два атома водорода в 2’-положении. 2’-дезоксифуранозильные сахарные фрагменты могут являться немодифицированными или модифицированными, а также могут являться замещенными в положениях, отличных от 2’-положения, или незамещенными. Применительно к олигонуклеотиду β-D-2’-дезоксирибозильный сахарный фрагмент представляет собой незамещенный, немодифицированный 2’-дезоксифуранозил, и обнаруживается во встречающихся в природе дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК).

“2'-дезоксинуклеозид” означает нуклеозид, содержащий 2'-H(H)-фуранозильный сахарный фрагмент, обнаруживаемый во встречающихся в природе дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2’-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное нуклеиновое основание или может содержать нуклеиновое основание РНК (урацил).

“2'-О-метоксиэтил” (также 2'-MOE) относится к 2'-$O(CH_2)_2$-OCH_3) вместо группы 2'-OH рибозильного кольца. 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар является модифицированным сахаром.

“2’-MOE-нуклеозид” (также 2’-O-метоксиэтилнуклеозид) означает нуклеозид, содержащий 2’-MOE-модифицированный сахарный фрагмент.

“2’-Замещенный нуклеозид” или “2-модифицированный нуклеозид” означает нуклеозид, содержащий 2’-замещенный или 2’-модифицированный сахарный фрагмент. Как используется в данном документе, “2’-замещенный” или “2-модифицированный” применительно к сахарному фрагменту означает, что сахарный фрагмент содержит по меньшей мере одну 2’-замещающую группу, отличную от H или OH.

“3’-концевой сайт-мишень” относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, который является комплементарным нуклеотиду конкретного соединения, наиболее близкому к 3’-концу.

“5’-концевой сайт-мишень” относится к нуклеотиду нуклеиновой кислоты-мишени, который является комплементарным нуклеотиду конкретного соединения, наиболее близкому к 5’- концу.

“5-Метилцитозин” означает цитозин с присоединенной в 5-положении метильной группой.

“Приблизительно” означает в пределах ± 10% от значения. Например, если указано, что “соединения осуществляли подавление HSD17B13 на по меньшей мере приблизительно 70%”, подразумевается, что уровни HSD17B13 подавляются на величину в диапазоне от 60% до 80%.

"Введение" или "осуществление введения" относится к путям введения индивидууму соединения или композиции, предусматриваемых в данном документе , для выполнения их предполагаемой функции. Пример пути введения, который можно применять, включает без ограничения парентеральное введение, такое как подкожная, внутривенная или внутримышечная инъекция или инфузия.

“Вводимые одновременно” или “совместное введение” означает введение двух или более соединений любым способом, при котором у пациента проявляются фармакологические эффекты их обоих. Для одновременного введения не требуется, чтобы оба соединения вводились в одной фармацевтической композиции, в одной и той же лекарственной форме, посредством одного и того же пути введения или в одно и то же время. Эффекты обоих соединений не обязательно должны проявляться в одно и то же время. Эффекты должны перекрываться только в течение определенного периода времени и не обязательно должны иметь одинаковую длительность. Одновременное введение или совместное введение охватывает параллельное или последовательное введение.

“Уменьшение интенсивности проявлений” относится к улучшению или ослаблению по меньшей мере одного показателя, признака или симптома ассоциированного заболевания, нарушения или состояния. В определенных вариантах осуществления уменьшение интенсивности проявлений включает задержку или замедление прогрессирования или снижение степени тяжести одного или нескольких проявлений состояния или заболевания. Прогрессирование или степень тяжести проявлений может определяться с помощью субъективных или объективных показателей, которые известны специалистам в данной области.

“Животное” относится к человеку или отличному от человека животному, в том числе без ограничения мышам, крысам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям и отличным от человека приматам, в том числе без ограничения нечеловекообразным обезьянам и шимпанзе.

“Антисмысловая активность” означает любую поддающуюся обнаружению и/или измерению активность, связанную с гибридизацией антисмыслового соединения с его нуклеиновой кислотой-мишенью. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность представляет собой уменьшение количества или экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой-мишенью, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени или уровнями белка-мишени в отсутствие антисмыслового соединения для мишени.

“Антисмысловое соединение” означает соединение, содержащее олигонуклеотид и необязательно один или несколько дополнительных компонентов, таких как конъюгированная группа или концевая группа. Примеры антисмысловых соединений включают однонитевые и двунитевые соединения, такие как олигонуклеотиды, рибозимы, siRNA, shRNA, ssRNA и соединения, активность которых зависит от степени занятости активных центров.

“Антисмысловое подавление” означает снижение уровней нуклеиновой кислоты-мишени в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой кислоте-мишени, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени в отсутствие антисмыслового соединения.

“Антисмысловые механизмы” представляют собой все такие механизмы, предполагающие гибридизацию соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью, где результатом или эффектом гибридизации является либо разрушение мишени, либо занятие мишени с сопутствующей блокировкой клеточного механизма, предполагающего, например, транскрипцию или сплайсинг.

“Антисмысловой олигонуклеотид” означает олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, комплементарнуюнуклеиновой кислоте-мишени или ее области или сегменту. В определенных вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид способен к специфической гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью или ее областью или сегментом.

“Бициклический нуклеозид” или “BNA” означает нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент. “Бициклический сахар” или “бициклический сахарный фрагмент” означает модифицированный сахарный фрагмент, содержащий два кольца, где второе кольцо образовано с помощью мостика, соединяющего два атома в первом кольце, за счет чего обеспечивается образование бициклической структуры. В определенных вариантах осуществления первое кольцо бициклического сахарного фрагмента представляет собой фуранозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент не содержит фуранозильный фрагмент.

“Разветвляющаяся группа” означает группу атомов с по меньшей мере 3 положениями, которые могут образовать ковалентные связи с по меньшей мере 3 группами. В определенных вариантах осуществления разветвляющаяся группа обеспечивает несколько реакционноспособных сайтов для присоединения связанных лигандов к олигонуклеотиду с помощью конъюгирующего линкера и/или расщепляемого компонента.

“Компонент, нацеливающий на клетку” означает конъюгированную группу или фрагмент конъюгированной группы, которые способны связываться с клеткой конкретного типа или с клетками конкретных типов.

“cEt” или “конформационно ограниченный этилом” означает бициклический рибозильный сахарный фрагмент, где второе кольцо бициклического сахара образовано посредством мостика, соединяющего 4’-атом углерода и 2’-атом углерода, при этом мостик имеет формулу: 4’-CH(CH_3)-O-2' и при этом метильная группа мостика находится в *S*-конфигурации.

“cEt-нуклеозид” означает нуклеозид, содержащий cEt-модифицированный сахарный фрагмент.

“Химическая модификация” в соединении описывает замещения или изменения в результате химической реакции любой из структурных единиц в соединении по сравнению с исходным состоянием такой структурной единицы. “Модифицированный нуклеозид” означает нуклеозид, независимо имеющий модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное нуклеиновое основание. “Модифицированный олигонуклеотид” означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну модифицированную

межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеиновое основание.

“Химически отличная область” относится к области соединения, которая некоторым образом химически отличается от другой области того же соединения. Например, область с 2'-О-метоксиэтилнуклеотидами химически отличается от области с нуклеотидами без 2'-О-метоксиэтильных модификаций.

“Химерные антисмысловые соединения” означают антисмысловые соединения, которые имеют по меньшей мере 2 химически отличные области, при этом на каждое положение приходится несколько субъединиц.

“Расщепляемая связь” означает любую химическую связь, которая может быть разорвана. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из амидной, полиамидной, сложноэфирной, эфирной, одной или обоих сложноэфирных в фосфодиэфирной связи, фосфоэфирной, карбаматной, дисульфидной или пептидной.

“Расщепляемый компонент” означает связь или группу атомов, которые расщепляются в физиологических условиях, например, внутри клетки, животного или человека.

“Комплементарный” применительно к олигонуклеотиду означает, что последовательность нуклеиновых оснований такого олигонуклеотида или одной или нескольких его областей соответствует последовательности нуклеиновых оснований другого олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты или одной или нескольких их областей при выравнивании двух последовательностей нуклеиновых оснований в противоположных направлениях. Описанные в данном документе совпадения нуклеиновых оснований или комплементарные нуклеиновые основания ограничены следующими парами: аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G) и 5-метилцитозин (^{m}C) и гуанин (G), если не указано иное. Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны характеризоваться комплементарностью нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду и могут содержать одно или несколько несовпадений нуклеиновых оснований. Напротив, “полностью комплементарные” или “на 100% комплементарные” применительно к олигонуклеотидам означает, что такие олигонуклеотиды характеризуются совпадениями нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду без каких-либо несовпадений нуклеиновых оснований.

“Конъюгированная группа” означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду. Конъюгированные группы содержат конъюгированный компонент и

конъюгирующий линкер, который присоединяет конъюгированный компонент к олигонуклеотиду.

“Конъюгирующий линкер” означает группу атомов, содержащую по меньшей мере одну связь, которая соединяет конъюгированный компонент с олигонуклеотидом.

“Конъюгированный компонент” означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду посредством конъюгирующего линкера.

"Смежный" применительно к олигонуклеотиду относится к нуклеозидам, нуклеиновым основаниям, сахарным фрагментам или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, “смежные нуклеиновые основания” означают нуклеиновые основания, которые непосредственно примыкают друг к другу в последовательности.

“Конструирование” или “сконструированный для” относится к способу конструирования соединения, которое специфически гибридизируется с выбранной молекулой нуклеиновой кислоты.

“Разбавитель” означает ингредиент в композиции, который не обладает фармакологической активностью, но является фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель в композиции для инъекции может быть жидкостью, например, физиологическим раствором.

“Модифицированные разными способами” означает химические модификации или химические заместители, которые отличаются друг от друга, включая отсутствие модификаций. Так, например, МОЕ-нуклеозид и немодифицированный нуклеозид ДНК являются “модифицированными разными способами”, даже несмотря на то, что нуклеозид ДНК является немодифицированным. Аналогичным образом, ДНК и РНК являются “модифицированными разными способами”, даже несмотря на то, что обе они представляют собой встречающиеся в природе немодифицированные нуклеозиды. Нуклеозиды, которые являются одинаковыми, но содержат различные нуклеиновые основания, не являются модифицированными разными способами. Например, нуклеозид, содержащий 2’-ОМе-модифицированный сахар и немодифицированное адениновое нуклеиновое основание, и нуклеозид, содержащий 2’-ОМе-модифицированный сахар и немодифицированное тиминовое нуклеиновое основание, не являются модифицированными разными способами.

“Доза” означает определенное количество соединения или фармацевтического средства, предоставляемое за одно введение или за определенный период времени. В определенных вариантах осуществления дозу можно вводить в виде двух или более

болюсов, таблеток или инъекций. Например, в определенных вариантах осуществления, если необходимо подкожное введение, для необходимой дозы может потребоваться объем, который трудно вместить в одну инъекцию. В таких вариантах осуществления для достижения необходимой дозы можно применять две или более инъекции. В определенных вариантах осуществления дозу можно вводить за две или более инъекции для сведения к минимуму реакции в месте инъекции у индивидуума. В других вариантах осуществления соединение или фармацевтическое средство вводят путем инфузии в течение длительного периода времени или непрерывно. Дозы могут быть указаны в виде количества фармацевтического средства в час, день, неделю или месяц.

"Схема введения доз" представляет собой комбинацию доз, разработанную для достижения одного или нескольких необходимых эффектов.

"Двунитевое антисмысловое соединение" означает антисмысловое соединение, содержащее два олигомерных соединения, которые являются комплементарными друг другу и формируют дуплекс, и где одно из двух указанных олигомерных соединений содержит олигонуклеотид.

"Эффективное количество" означает количествосоединения, достаточное для осуществления необходимого физиологического результата у индивидуума, нуждающегося в средстве. Эффективное количество может варьироваться для индивидуумов в зависимости от состояния здоровья и физического состояния индивидуума, подлежащего лечению, таксономической группы индивидуумов, подлежащих лечению, состава композиции, оценки медицинского состояния индивидуума, а также других учитываемых факторов.

"Эффективность" означает способность обеспечивать желаемый эффект.

"Экспрессия" включает в себя все функции, посредством которых закодированная в гене информация преобразуется в присутствующие и функционирующие в клетке структуры. Такие структуры включают без ограничения продукты транскрипции и трансляции.

"Гэпмер" означает олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую несколько нуклеозидов, которые способствуют расщеплению под действием РНКазы Н, расположенную между внешними областями, имеющими один или несколько нуклеозидов, где нуклеозиды, образующие внутреннюю область, химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, образующих внешние области. Внутренняя область может называться "гэпом", а внешние области могут называться "флангами".

“HSD17B13” означает любую нуклеиновую кислоту или белок HSD17B13. “Нуклеиновая кислота HSD17B13” означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую HSD17B13. Например, в определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота HSD17B13 включает последовательность ДНК, кодирующую HSD17B13, последовательность РНК, транскрибируемую из ДНК, кодирующей HSD17B13 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и последовательность mRNA, кодирующую HSD17B13. “mRNA HSD17B13” означает mRNA, кодирующую белок HSD17B13. Мишень может быть указана в верхнем или нижнем регистре.

“Специфичный ингибитор HSD17B13” относится к любому средству, способному к специфичному подавлению экспрессии или активности РНК HSD17B13 и/или белка HSD17B13 на молекулярном уровне. Например, специфические ингибиторы HSD17B13 включают нуклеиновые кислоты (в том числе антисмысловые соединения), пептиды, антитела, малые молекулы и другие средства, способные подавлять экспрессию РНК HSD17B13 и/или белка HSD17B13.

“Гибридизация” означает отжиг олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Без ограничения конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридизации предполагает образование водородных связей, которое может представлять собой образование водородных связей по типу уотсон-криковского, хугстиновского или обратного хугстиновского взаимодействия между комплементарными нуклеиновыми основаниями. В определенных вариантах осуществления комплементарные молекулы нуклеиновой кислоты включают без ограничения антисмысловое соединение и нуклеиновую кислоту-мишень. В определенных вариантах осуществления комплементарные молекулы нуклеиновой кислоты включают без ограничения олигонуклеотид и нуклеиновую кислоту-мишень.

“Непосредственно примыкающий” означает, что между непосредственно примыкающими элементами одного типа отсутствуют промежуточные элементы (например, между непосредственно примыкающими нуклеиновыми основаниями отсутствуют промежуточные нуклеиновые основания).

“Индивидуум” означает человека или отличного от человека животного, выбранного для лечения или терапии.

“Подавление экспрессии или активности” относится к снижению или блокированию экспрессии или активности относительно экспрессии или активности в необработанном или контрольном образце и не обязательно указывает на полное устранение экспрессии или активности.

“Межнуклеозидная связь” означает группу или связь, которые образуют ковалентную связь между примыкающими друг к другу нуклеозидами в олигонуклеотиде. “Модифицированная межнуклеозидная связь” означает любую межнуклеозидную связь, отличную от встречающейся в природе фосфатной межнуклеозидной связи. Нефосфатные связи называются в данном документе модифицированными межнуклеозидными связями.

“Удлиненные олигонуклеотиды ” представляют собой олигонуклеотиды, которые содержат один или несколько дополнительных нуклеозидов по сравнению с олигонуклеотидом, раскрытым в данном документе, например, исходным олигонуклеотидом.

“Связанные нуклеозиды” означают примыкающие друг к другу нуклеозиды, связанные между собой межнуклеозидной связью.

“Линкерный нуклеозид” означает нуклеозид, который связывает олигонуклеотид с конъюгированным компонентом. Линкерные нуклеозиды расположены в конъюгирующем линкере соединения. Линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотидной части соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

“Несовпадающее” или “некомплементарное” означает нуклеиновое основание первого олигонуклеотида, которое не являетсякомплементарным соответствующему нуклеотидному основанию второго олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты-мишени при выравнивании первого и второго олигонуклеотидов. Например, нуклеиновые основания, в том числе без ограничения универсальные нуклеиновые основания инозин и гипоксантин, способны гибридизироваться с по меньшей мере одним нуклеиновым основанием, но тем не менее являются несовпадающими или некомплементарными относительно нуклеинового основания, с которым они гибридизируются. В качестве другого примера, нуклеиновое основание первого олигонуклеотида, которое не способно гибридизироваться с соответствующим нуклеиновым основанием второго олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты-мишени, при выравнивании первого и второго олигонуклеотидов является несовпадающим или некомплементарным нуклеиновым основанием.

“Модулирование” относится к изменению или корректировке признака в клетке, ткани, органе или организме. Например, модулирование РНК HSD17B13 может означать увеличение или уменьшение уровня РНК HSD17B13 и/или белка HSD17B13 в клетке, ткани, органе или организме. “Модулятор” осуществляет изменение в клетке, ткани, органе или организме. Например, соединением для HSD17B13 может быть модулятор, который

обеспечивает уменьшение количества РНК HSD17B13 и/или белка HSD17B13 в клетке, ткани, органе или организме.

“MOE” означает метоксиэтил.

“Мономер” относится к одной структурной единице олигомера. Мономеры включают без ограничения нуклеозиды и нуклеотиды.

“Мотив” означает паттерн немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, нуклеиновых оснований и/или межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

“Природный” или “встречающийся в природе” означает нахождение в природе.

“Небициклический модифицированный сахар” или “небициклический модифицированный сахарный фрагмент” означает модифицированный сахарный фрагмент, который содержит модификацию, такую как заместитель, который не образует мостик между двумя атомами сахара с образованием второго кольца.

“Нуклеиновая кислота” относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает без ограничения рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), однонитевые нуклеиновые кислоты и двунитевые нуклеиновые кислоты.

“Нуклеиновое основание” означает гетероциклический компонент, способный к спариванию с основанием другой нуклеиновой кислоты. Как используется в данном документе, “встречающееся в природе нуклеиновое основание” представляет собой аденин (A), тимин (T), цитозин (C), урацил (U) и гуанин (G). “Модифицированное нуклеиновое основание” представляет собой встречающееся в природе нуклеиновое основание, которое является химически модифицированным. “Универсальное основание” или “универсальное нуклеиновое основание” представляет собой нуклеиновое основание, отличное от встречающегося в природе нуклеинового основания и модифицированного нуклеинового основания и способное к спариванию с любым нуклеиновым основанием.

“Последовательность нуклеиновых оснований” означает порядок расположения смежных нуклеиновых оснований в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде независимо от какого-либо сахараили межнуклеозидной связи.

“Нуклеозид” означает соединение, содержащее нуклеиновое основание и сахарный фрагмент. Нуклеиновое основание и сахарный фрагмент независимо друг от друга являются немодифицированными или модифицированными. “Модифицированный нуклеозид” означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают

в себя нуклеозиды с удаленными азотистыми основаниями, у которых отсутствует нуклеиновое основание.

“Олигомерное соединение” означает соединение, содержащее один олигонуклеотид и необязательно один или несколько дополнительных компонентов, таких как конъюгированная группа или концевая группа.

“Олигонуклеотид” означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-80 связанных нуклеозидов. “Модифицированный олигонуклеотид” означает олигонуклеотид, где по меньшей мере один сахар, нуклеиновое основание или межнуклеозидная связь являются модифицированными. “Немодифицированный олигонуклеотид” означает олигонуклеотид, который не содержит какую-либо модификацию сахара, нуклеинового основания или межнуклеозидной связи.

“Исходный олигонуклеотид” означает олигонуклеотид, последовательность которого применяют в качестве основы для конструирования большего количества олигонуклеотидов со сходной последовательностью, но с различной длиной, мотивами и/или химическими структурами. Новые сконструированные олигонуклеотиды могут иметь такую же или перекрывающуюся последовательность в сравнении с исходным олигонуклеотидом.

“Парентеральное введение” означает введение путем инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутричерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

“Фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель” означает любое вещество, подходящее для применения при введении индивидууму. Например, фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой стерильный водный раствор, такой как PBS, или воду для инъекций.

“Фармацевтически приемлемые соли” означают физиологически и фармацевтически приемлемые соли соединений, таких как олигомерные соединения или олигонуклеотиды, т. е. соли, которые сохраняют необходимую биологическую активность исходного соединения и не придают ему нежелательные токсикологические эффекты.

“Фармацевтическое средство” означает соединение, которое оказывает терапевтически благоприятный эффект при введении индивидууму.

“Фармацевтическая композиция” означает смесь веществ, подходящих для введения индивидууму. Например, фармацевтическая композиция может содержать одно или несколько соединений или их соль истерильный водный раствор.

“Фосфотиоатная связь” означает модифицированную фосфатную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода замещен атомом серы. Фосфотиоатная межнуклеозидная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

“Фосфорный компонент” означает группу атомов, содержащую атом фосфора. В определенных вариантах осуществления фосфорный компонент включает в себя моно-, ди- или трифосфат или фосфотиоат.

“Фрагмент” означает определенное количество смежных (т. е. связанных) нуклеиновых оснований нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления фрагмент представляет собой определенное количество смежных нуклеиновых оснований нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления фрагмент является определенным количеством смежных нуклеиновых оснований олигомерного соединения.

“Предупреждение” относится к задержке или предотвращению начала проявления, развития или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния в течение периода времени от нескольких минут до неопределенного срока.

“Пролекарство” означает соединение в некоторой форме вне организма, которое при введении индивидууму метаболизируется до другой формы внутри его организма или клеток. В определенных вариантах осуществления метаболизированная форма является активной или более активной формой соединения (например, лекарственного средства). Как правило, превращение пролекарства внутри организма облегчается благодаря действию фермента(ферментов) (например, эндогенного или вирусного фермента) или химического(химических) вещества(веществ), присутствующих в клетках или тканях, и/или физиологическим условиям.

“Снижение” означает доведение до меньших степени, размера, количества или числа.

“№ в RefSeq” представляет собой уникальную комбинацию букв и цифр, присвоенных последовательности, которые указывают на то, что последовательность соответствует конкретному транскрипту-мишени (например, гену-мишени). Такая последовательность и информация о гене-мишени (в совокупности, запись о гене) могут быть найдены в базе данных генетических последовательностей. Базы данных генетических последовательностей включают базу данных эталонных

последовательностей NCBI, GenBank, Европейский архив нуклеотидов и Японский банк данных о ДНК (последние три образуют Международное сотрудничество баз данных по нуклеотидным последовательностям или INSDC).

“Область” определяется как фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени, имеющий по меньшей мере одну идентифицируемую структуру, функцию или характеристику.

“Соединение для RNAi” означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, посредством RISC или Ago2, но не посредством РНКазы H, модулируя нуклеиновую кислоту-мишень и/или белок, кодируемый нуклеиновой кислотой-мишенью. Соединения для RNAi включают без ограничения двунитевую siRNA, однонитевую РНК (ssRNA) и microRNA, в том числе миметики microRNA.

“Сегменты” определяются как более мелкие фрагменты или субфрагменты областей в пределах нуклеиновой кислоты.

“Побочные эффекты” означают физиологическое заболевание и/или состояния, связанные с лечением, которые отличаются от желаемых эффектов. В определенных вариантах осуществления побочные эффекты включают реакции в месте инъекции, аномалии функциональных печеночных проб, аномалии функционирования почек, гепатотоксичность, почечную токсичность, аномалии функционирования центральной нервной системы, миопатии и недомогание. Например, повышенные уровни аминотрансферазы в сыворотке крови могут указывать на гепатотоксичность или аномалию функционирования печени. Например, повышенные уровни билирубина могут указывать на гепатотоксичность или аномалию функционирования печени.

“Однонитевое” применительно к соединению означает, что соединение имеет только один олигонуклеотид.

“Самокомплементарный” означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется сам с собой. Соединение, состоящее из одного олигонуклеотида, где олигонуклеотид соединения является самокомплементарным, является однонитевым соединением. Однонитевое соединение может быть способно связываться с комплементарным соединением с образованием дуплекса.

“Сайты” определяются как уникальные положения нуклеиновых оснований в пределах нуклеиновой кислоты-мишени.

“Способный к специфичной гибридизации” относится к олигонуклеотиду, характеризующемуся достаточной степенью комплементарности между олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью для индуцирования желаемого эффекта, проявляющему в то же время минимальные эффекты или не проявляющему такие эффекты в отношении

нуклеиновых кислот, не являющихся мишенями.. В определенных вариантах осуществления специфичная гибридизация происходит в физиологических условиях.

“Специфичное подавление” применительно к нуклеиновой кислоте-мишени означает снижение или блокирование экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени при проявлении в то же время меньших, минимальных эффектов или без проявления таких эффектов в отношении нуклеиновых кислот, не являющихся мишенями. Снижение не обязательно указывает на полное устранение экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени.

“Стандартный клеточный анализ” означает анализ(анализы), описанные в примерах, и их приемлемые варианты.

“Стандартный эксперимент in vivo” означает процедуру(процедуры), описанную(описанные) в примере(примерах), и ее(их) приемлемые варианты.

“Стереослучайный хиральный центр” применительно к совокупности молекул с идентичной молекулярной формулой означает хиральный центр, имеющий случайную стереохимическую конфигурацию. Например, в совокупности молекул, содержащих стереослучайный хиральный центр, количество молекул, имеющих (*S*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра, может необязательно являться таким же, как количество молекул, имеющих (*R*)-конфигурацию стереослучайного хирального центра. Стереохимическая конфигурация хирального центра считается случайной, если она является результатом способа синтеза, который не предназначен для контроля стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

“Сахарный фрагмент” означает немодифицированный сахарный фрагмент или модифицированный сахарный фрагмент. Как используется в данном документе, “немодифицированный сахарный фрагмент” означает β-D-рибозильный фрагмент, обнаруживаемый во встречающейся в природе РНК, или β-D-2’-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, обнаруживаемый во встречающейся в природе ДНК. Как используется в данном документе, “модифицированный сахарный фрагмент” или “модифицированный сахар” означают имитатор сахара или фуранозильный сахарный фрагмент, отличный от β-D-рибозильного или β-D-2’-дезоксирибозильного. Модифицированные фуранозильные сахарные фрагменты могут являться модифицированными или замещенными по некоторому положению(положениях) сахарного фрагмента, являющегося замещенным или незамещенным, и они могут обладать или могут не обладать стереоконфигурацией,

отличной от таковой у β-D-рибозила. Модифицированные фуранозильные сахарные фрагменты включают бициклические сахара и небициклические сахара.

“Имитатор сахара" означает модифицированный сахарный фрагмент, который не содержит фуранозильное или тетрагидрофуранильное кольцо (не является “фуранозильным сахарным фрагментом”), и который может связывать нуклеиновое основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, конъюгированная группа или концевая группа, в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие имитаторы сахаров, могут быть включены в состав олигонуклеотида в одном или нескольких положениях, и такие олигонуклеотиды способны к гибридизации с комплементарными олигомерными соединениями или нуклеиновыми кислотами.

“Синергизм” или “действовать синергетическим образом” относится к эффекту комбинации, который превышает сумму эффектов каждого компонента по отдельности в тех же дозах.

“Ген-мишень” относится к гену, кодирующему мишень.

“Нацеливание” означает специфическую гибридизацию соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью с целью индуцирования желаемого эффекта.

Все из “нуклеиновой кислоты-мишени”, “РНК-мишени”, “РНК-транскрипта-мишени” и “нуклеиновой кислоты-мишени” означают нуклеиновую кислоту, на которую способны нацеливаться соединения, описанные в данном документе.

“Область-мишень” означает фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени, на который нацеливается одно или несколько соединений.

“Сегмент-мишень” означает последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты-мишени, на которую нацеливается соединение. “5’-концевой сайт-мишень” относится к нуклеотиду сегмента-мишени, наиболее близкому к 5’-концу. “3’-концевой сайт-мишень” относится к нуклеотиду сегмента-мишени, наиболее близкому к 3’-концу.

“Концевая группа” означает химическую группу или группу атомов, которая ковалентно связана с концом олигонуклеотида.

“Терапевтически эффективное количество” означает количество соединения, фармацевтического средства или композиции, которое обеспечивает терапевтически благоприятный эффект для индивидуума.

“Лечение” относится к введению соединения или фармацевтической композиции животному с целью достижения изменения или улучшения в отношении заболевания, нарушения или состояния у животного.

Определенные варианты осуществления

В определенных вариантах осуществления предусматриваются способы, соединения и композиции для подавления экспрессии HSD17B13.

В определенных вариантах осуществления предусматриваются соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту HSD17B13. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота HSD17B13 имеет последовательность, приведенную в RefSeq или GENBANK под номером доступа NM_178135.4 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 1), последовательность, комплементарную последовательности под номером доступа в GENBANK NC_000004.12, с отсеченными нуклеотидами 87301001-87326000 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 2), последовательность, указанную под SEQ ID NO: 3 или под номером доступа в GENBANK NM_001136230.2 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 4). В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под номерами 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 9-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 9 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под номерами 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В

определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под номерами 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 11-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 11 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под номерами 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 11-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под номерами 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение являетсяоднонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и

имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, указанную под любым из номеров 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности нуклеиновых оснований, указанной под любым из номеров 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение являетсяоднонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым.

Определенные варианты осуществления предусматривают соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 3095-3369, 3371-7564, 7565-7672, 7673-8777, 8778-8909, 8910-10401, 10402-10508, 10509-12040, 12041-12178, 12179-15641, 15642-15758, 15759-20692 или 20693-22212 в SEQ ID NO: 2, где указанный модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах

нуклеиновых оснований 1-46, 58-142, 1-142, 74-89, 154-197, 154-234, 200-232, 218-234, 240-345, 254-269, 354-746, 354-830, 519-534, 565-580, 603-628, 693-716, 734-750, 734-830, 749-828, 835-862, 835-957, 966-1044, 1017-1043, 1054-1106, 1055-1070, 1075-1169, 1074-1132, 1136-1169, 1175-1218, 1180-1217, 1250-1292, 1251-1279, 1296-1146, 1296-1448, 1308-1448, 1461-1481, 1461-1519, 1461-1647, 1461-1646, 1483-1535, 1538-1646, 1544-1561, 1597-1645, 1654-1685, 1654-1817, 1702-1817, 1705-1741, 1748-2211, 2174-2219, 2240-2272, 2244-2272, 2349-2370, 2350-2371, или 2378-2394 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 1-46, 58-142, 1-142, 74-89, 154-197, 154-234, 200-232, 218-234, 240-345, 254-269, 354-746, 354-830, 519-534, 565-580, 603-628, 693-716, 734-750, 734-830, 749-828, 835-862, 835-957, 966-1044, 1017-1043, 1054-1106, 1055-1070, 1075-1169, 1074-1132, 1136-1169, 1175-1218, 1180-1217, 1250-1292, 1251-1279, 1296-1146, 1296-1448, 1308-1448, 1461-1481, 1461-1519, 1461-1647, 1461-1646, 1483-1535, 1538-1646, 1544-1561, 1597-1645, 1654-1685, 1654-1817, 1702-1817, 1705-1741, 1748-2211, 2174-2219, 2240-2272, 2244-2272, 2349-2370, 2350-2371, или 2378-2394 в нуклеиновой кислоте HSD17B13 , характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления соединения нацеливаются на участок в пределах нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099,

6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275, 6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621, 6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811, 6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930, 7101-7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441, 7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676, 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968, 7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151, 8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220, 8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297, 8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910, 8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275, 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446, 9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678, 9588-9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233, 10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993, 10971-11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323, 11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909, 11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-12531, 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742, 12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107, 14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815, 14541-14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399, 15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206, 16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-16439, 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920, 16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-17159, 17227-17254,

17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945, 17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712, 18662-18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888, 18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842, 19815-19875, 19860-19951, 19887-19951, 19970-19985, 19970-20054, 19999-20024, 20037-20061, 20087-20102, 20109-20153, 20087-20207, 20172-20212, 20356-20438, 20248-20437, 20248-20264, 20470-20508, 20481-20507, 20571-20623, 20571-20644, 20685-20700, 20706-21032, 20706-20772, 20781-20859, 20869-20984, 20990-21033, 21065-21102, 21065-21263, 21092-21632, 21276-21500, 21517-21632, 21989-22034, 22059-22087, или 22164-22209 в нуклеиновой кислоте HSD17B13 , характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления соединения имеют фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099, 6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275, 6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621, 6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811, 6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930, 7101-7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441, 7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676, 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968, 7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151, 8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220,

8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297, 8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910, 8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275, 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446, 9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678, 9588-9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233, 10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993, 10971-11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323, 11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909, 11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-12531, 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742, 12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107, 14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815, 14541-14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399, 15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206, 16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-16439, 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920, 16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-17159, 17227-17254, 17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945, 17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712, 18662-18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888, 18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842, 19815-19875, 19860-19951, 19887-19951, 19970-19985, 19970-20054, 19999-20024, 20037-20061, 20087-20102, 20109-20153, 20087-20207, 20172-20212,

20356-20438, 20248-20437, 20248-20264, 20470-20508, 20481-20507, 20571-20623, 20571-20644, 20685-20700, 20706-21032, 20706-20772, 20781-20859, 20869-20984, 20990-21033, 21065-21102, 21065-21263, 21092-21632, 21276-21500, 21517-21632, 21989-22034, 22059-22087, или 22164-22209 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются последовательностью нуклеиновых оснований, являющейся комплементарной нуклеиновым основаниям 1323-1338, 1600-1615, 1627-1642 или 1782-1797 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются последовательностью нуклеиновых оснований, содержащей фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 1323-1338, 1600-1615, 1627-1642 или 1782-1797 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются последовательностью нуклеиновых оснований, являющейся комплементарной нуклеиновым основаниям 3439-3454, 3552-3567, 3754-3769, 3963-3978, 4406-4421, 4123-4138, 4139-4154, 4991-5006, 5045-5060, 5662-5677, 6476-6491, 6478-6493, 17992-18007, 21138-21153, 21415-21430, 21442-21457, или 21597-21612 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются последовательностью нуклеиновых оснований, содержащей фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 3439-3454, 3552-3567, 3754-3769, 3963-3978, 4406-4421, 4123-4138, 4139-4154, 4991-5006, 5045-5060, 5662-5677, 6476-6491, 6478-6493, 17992-18007, 21138-21153, 21415-21430, 21442-21457 или 21597-21612 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид в любом из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтильную группу. В определенных вариантах осуществления модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, такой как содержащий группу 4'-CH(CH3)-O-2', группу 4'-CH2-O-2' или группу 4'-(CH2)2-O-2'.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна межнуклеозидная связь в модифицированном олигонуклеотиде предусматривает модифицированную межнуклеозиднуя связь, такую как фосфотиоатную межнуклеозиднуя связь.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно нуклеиновое основание в любом из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов предусматривает модифицированное нуклеиновое основание, такое как 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, указанную под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов, при этом характеризуясь последовательностью нуклеиновых оснований, содержащей последовательность нуклеиновых оснований, указанную под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов, при этом характеризуясь последовательностью нуклеиновых оснований, состоящей из последовательности, указанной под любым из SEQ ID NO: 8-2896.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 16-80 связанных нуклеиновых оснований и имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, указанную под любым из номеров 8-2896, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида длиной 12-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, указанную подлюбым из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448 и 1595, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит cEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида длиной 12-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, указанную под любым из SEQ ID NO: 819, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид 5’-концевого флангового сегмента содержит cEt-сахар; при этом сахарные остатки в нуклеозидах 3’-концевого флангового сегмента предусматривают 5’-cEt-cEt-cEt-MOE-3’; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида длиной 12-30 связанных нуклеиновых оснований, имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, указанную под любым из SEQ ID NO: 1595, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом гэп-сегмент в направлении от 5’- к 3’-концу

состоит из одного дезоксинуклеозида, одного 2'-О-метилнуклеозида и восьми дезоксинуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов содержит cEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение или олигонуклеотид могут являться на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% комплементарными нуклеиновой кислоте, кодирующей HSD17B13.

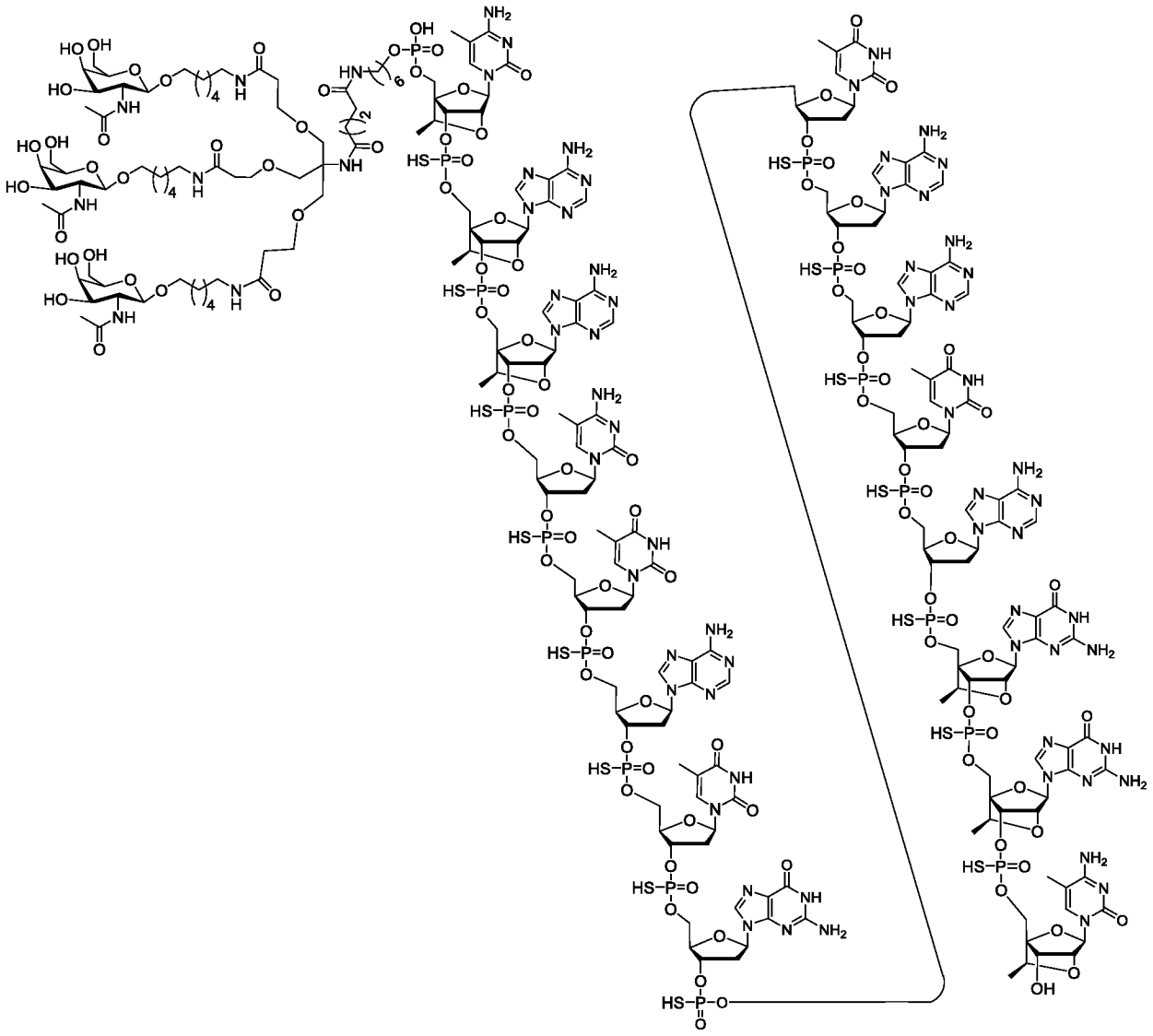
В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение содержит дезоксирибонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым и содержит рибонуклеотиды. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может состоять из 8-80, 10-30, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид или состоит из него.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, описанный в данном документе, и конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа связана с модифицированным олигонуклеотидом на 5’-конце модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа связана с модифицированным олигонуклеотидом на 3’-конце модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа содержит по меньшей мере один N-ацетилгалактозамин (GalNAc), по меньшей мере два N-ацетилгалактозамина (GalNAc) или по меньшей мере три N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

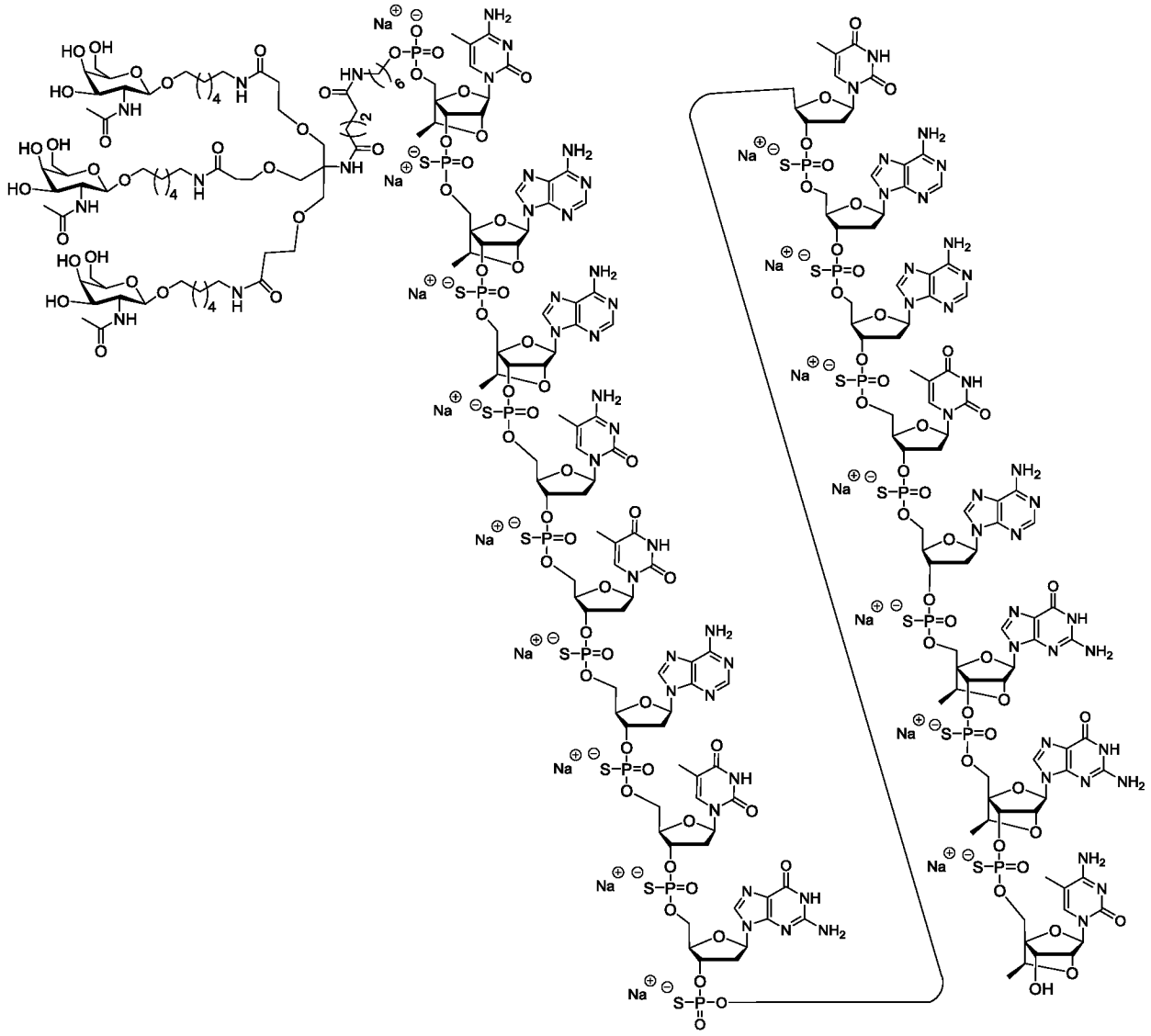
В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, предусмотренные в данном документе, содержат фармацевтически приемлемую соль модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



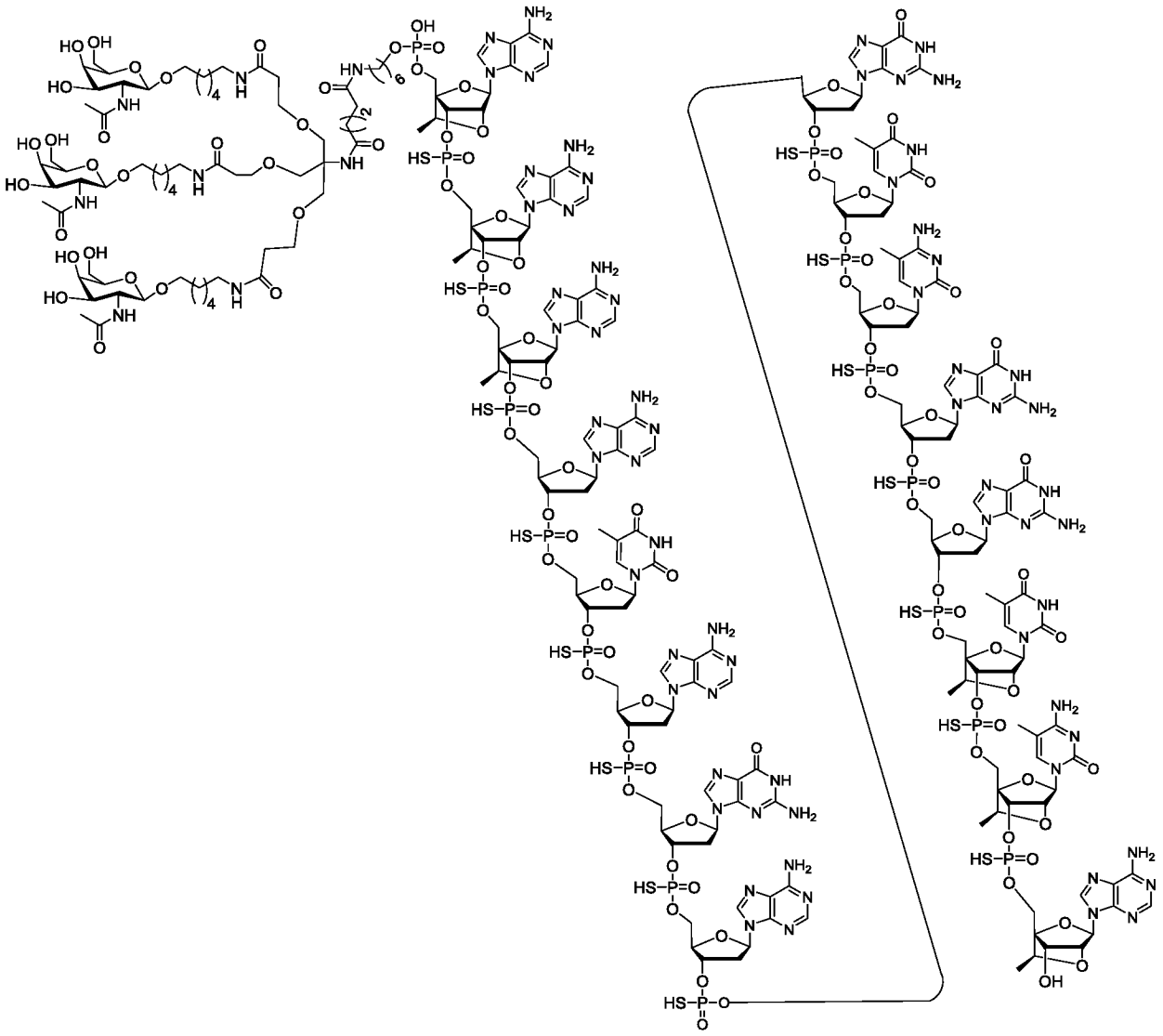
(SEQ ID NO: 286), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



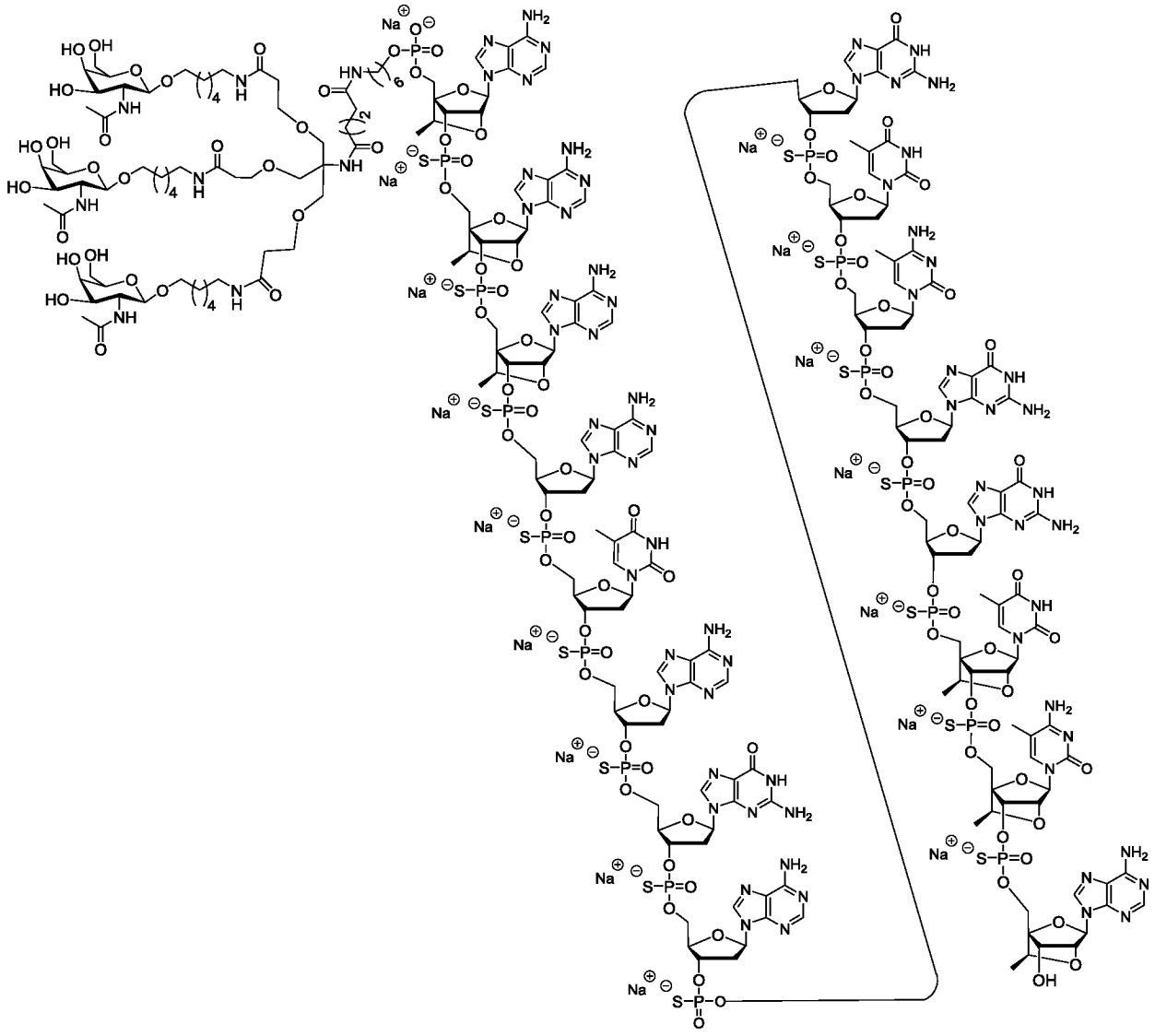
(SEQ ID NO: 286).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



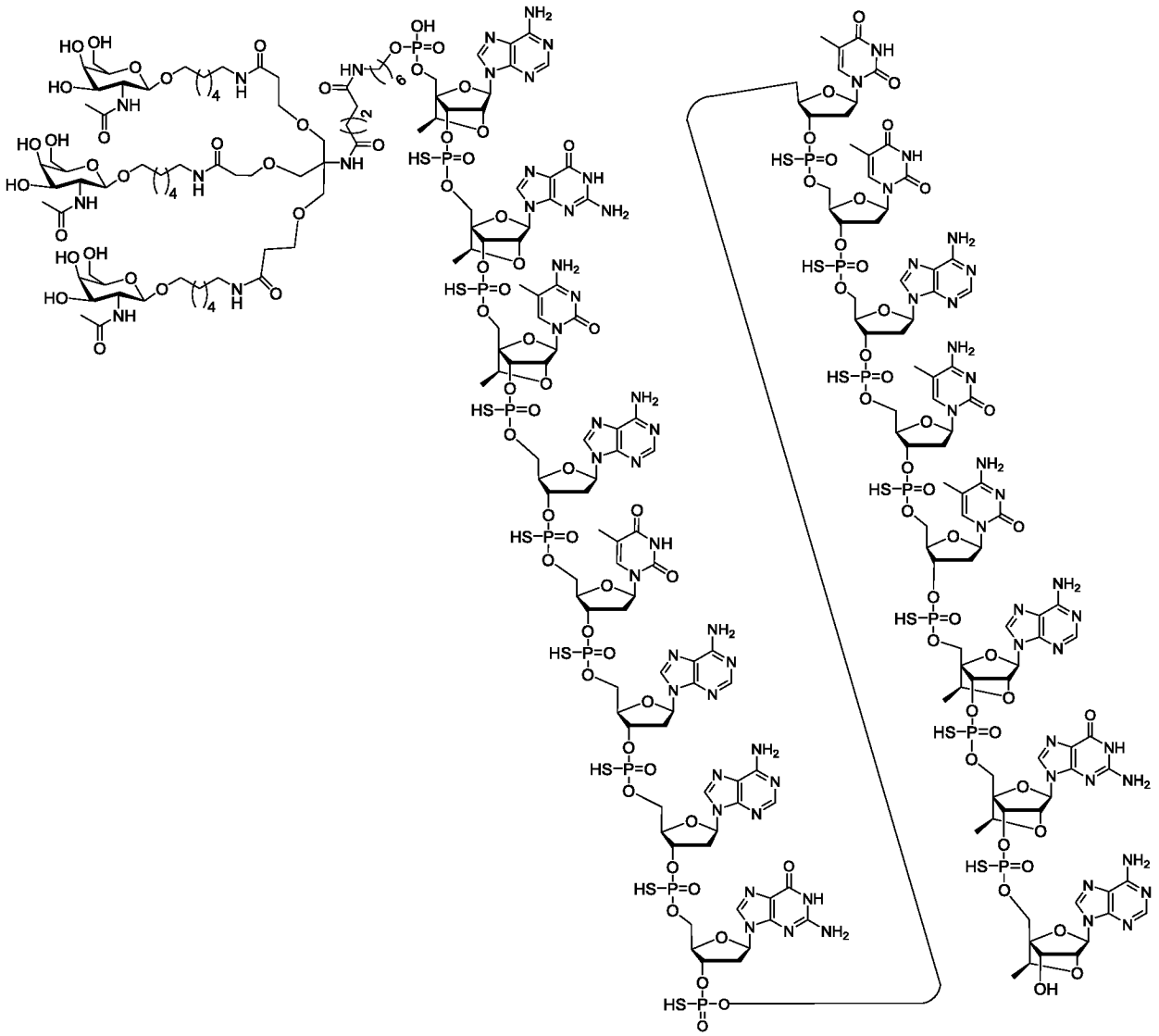
(SEQ ID NO: 817), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



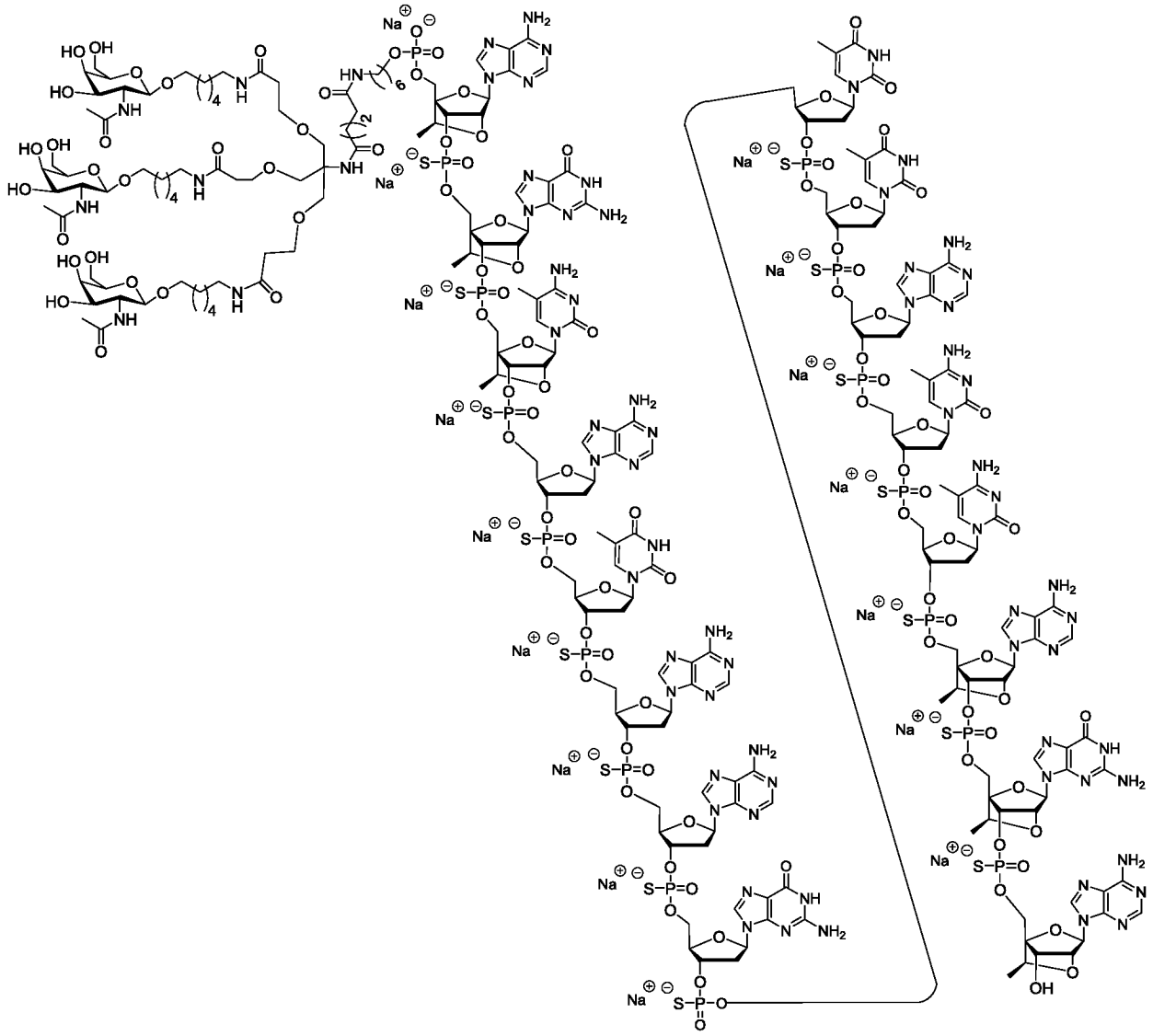
(SEQ ID NO: 817).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



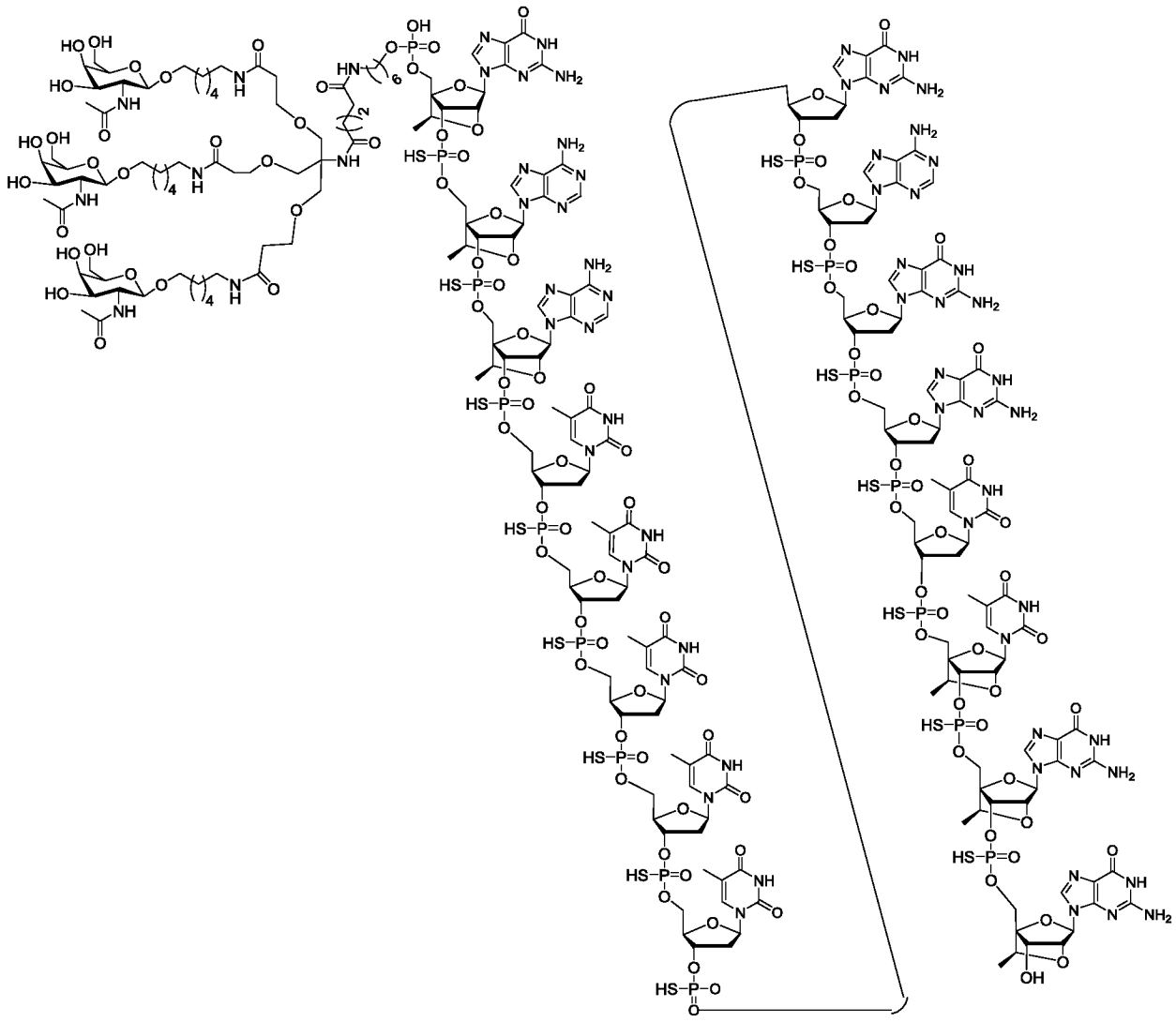
(SEQ ID NO: 983), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



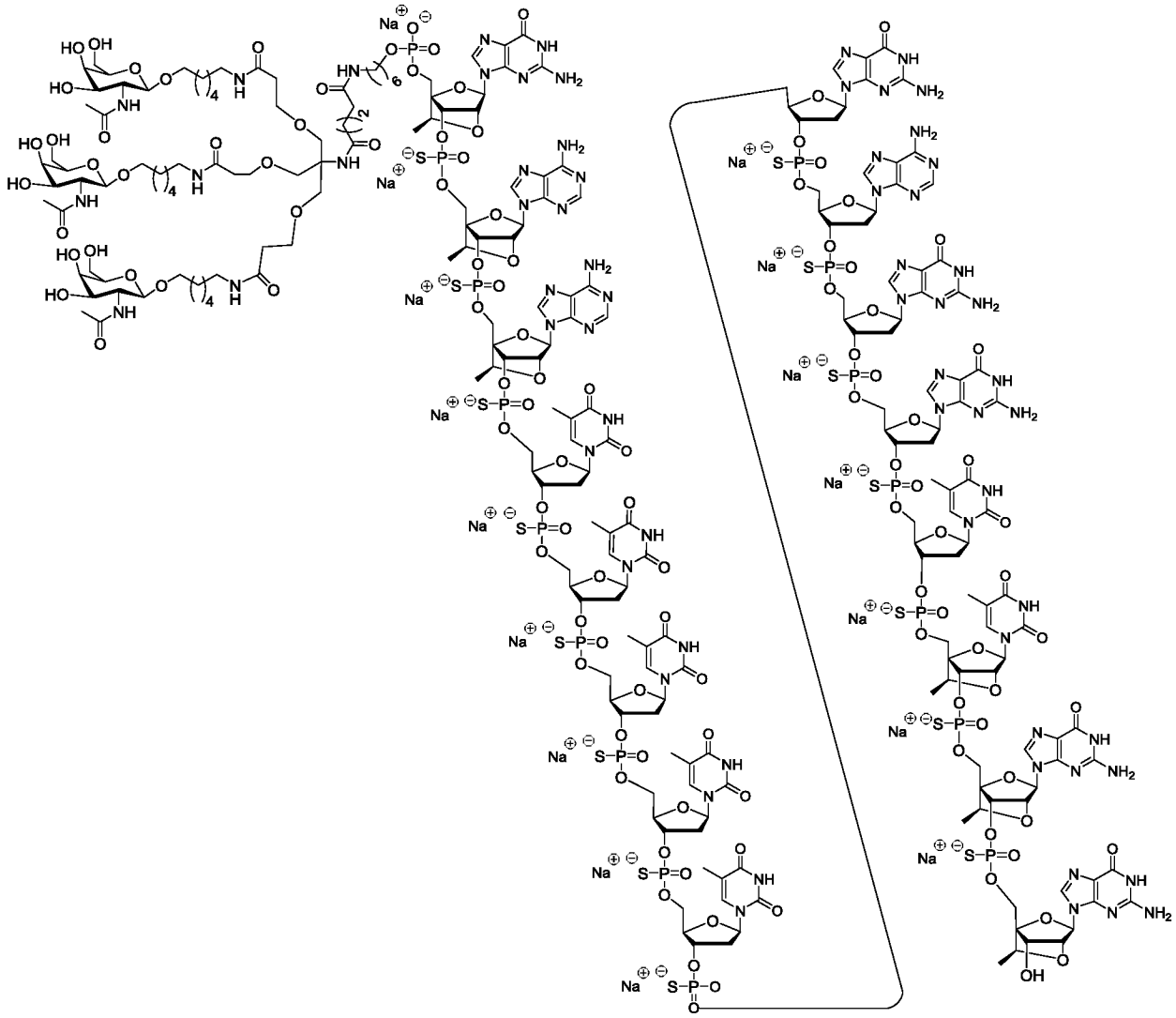
(SEQ ID NO: 983).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



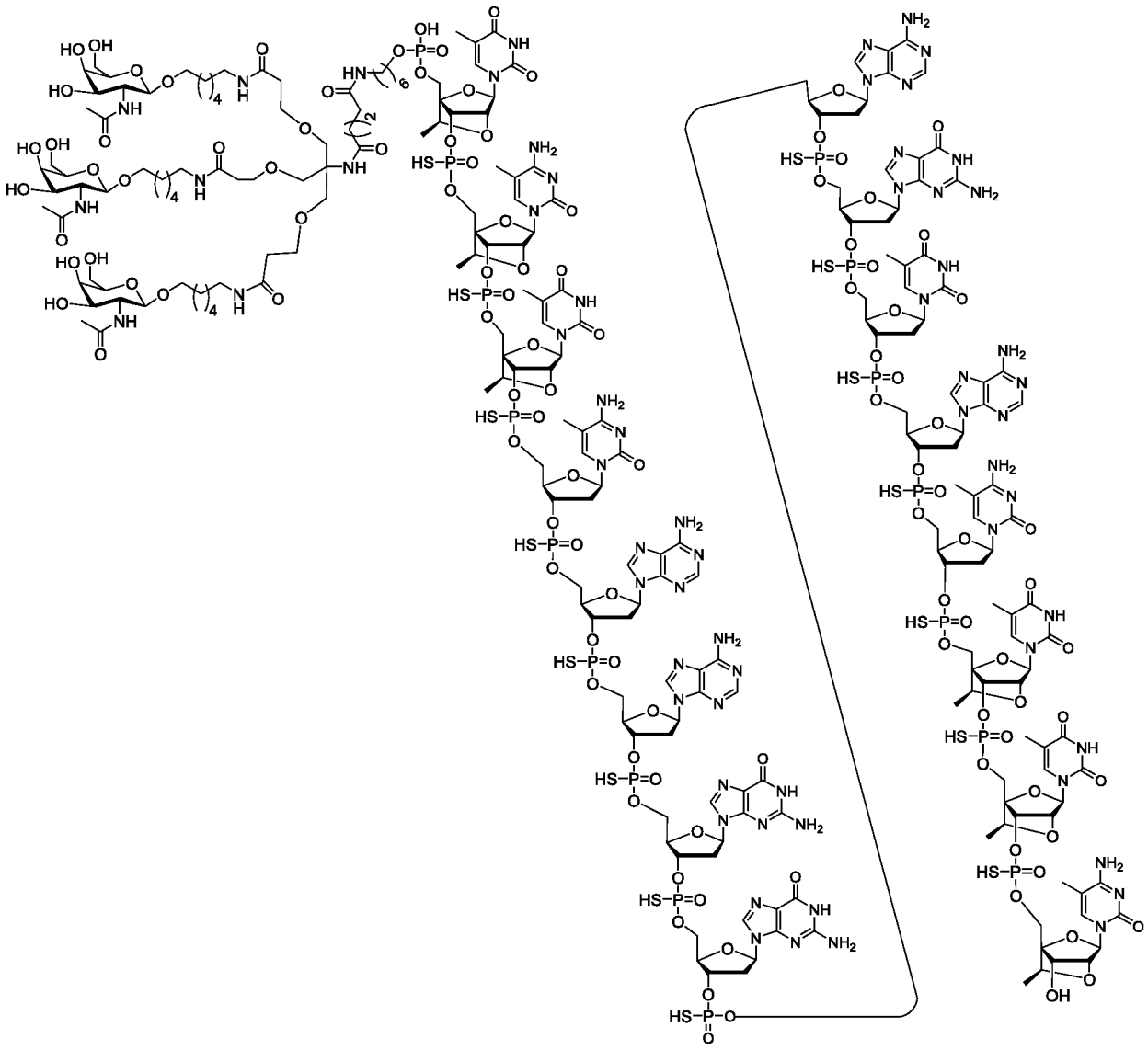
(SEQ ID NO: 1215), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



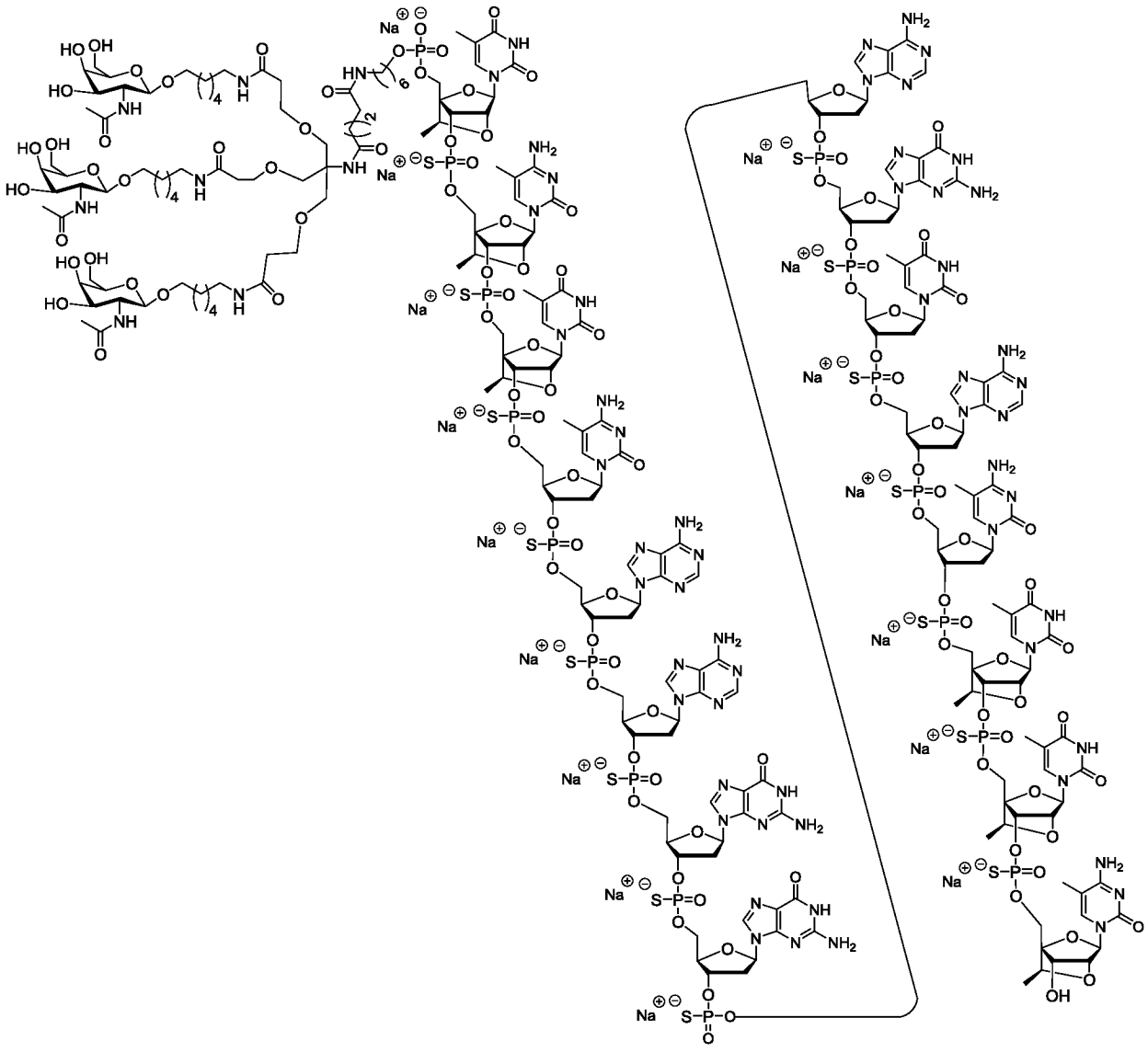
(SEQ ID NO: 1215).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



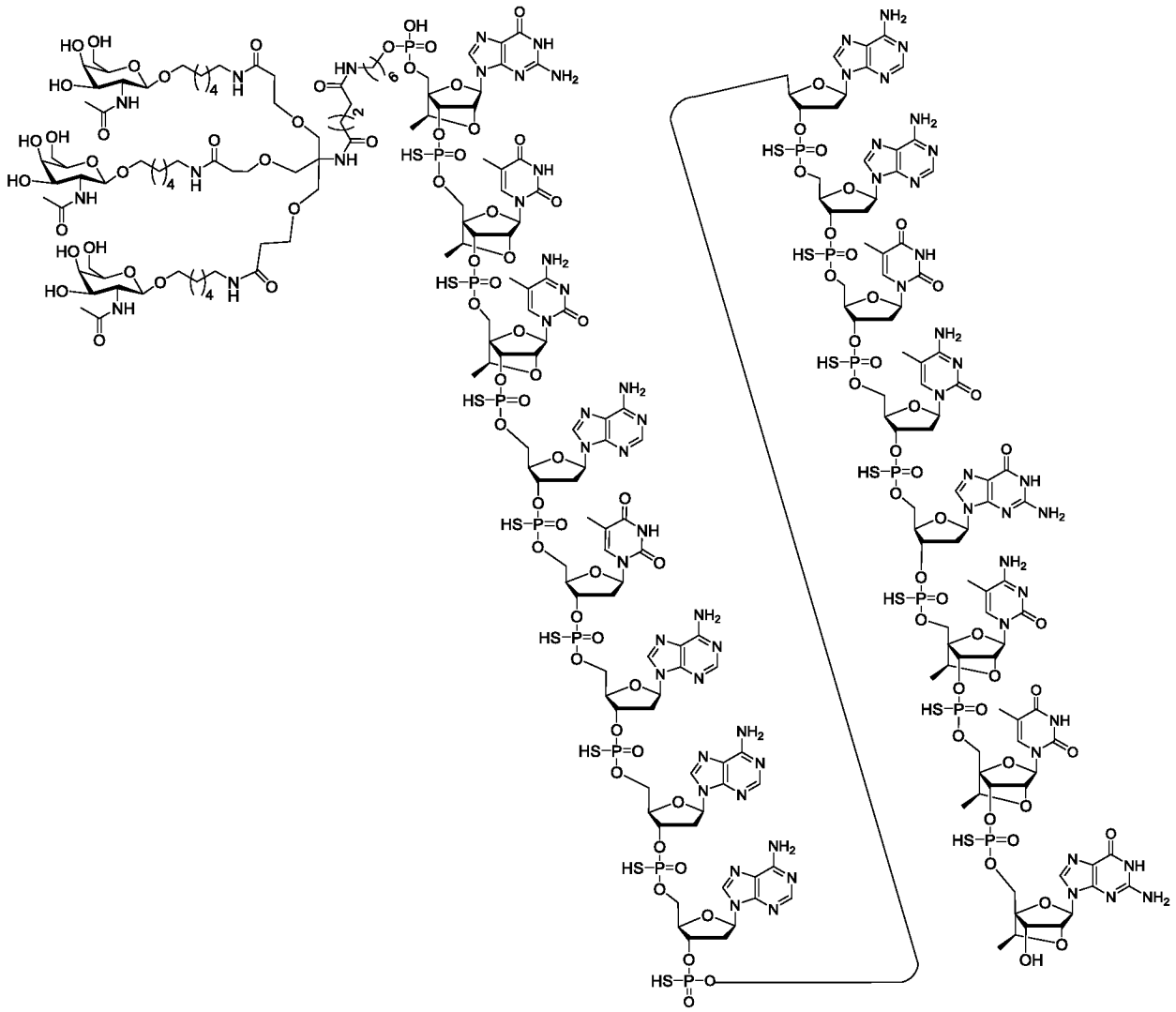
(SEQ ID NO: 747), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



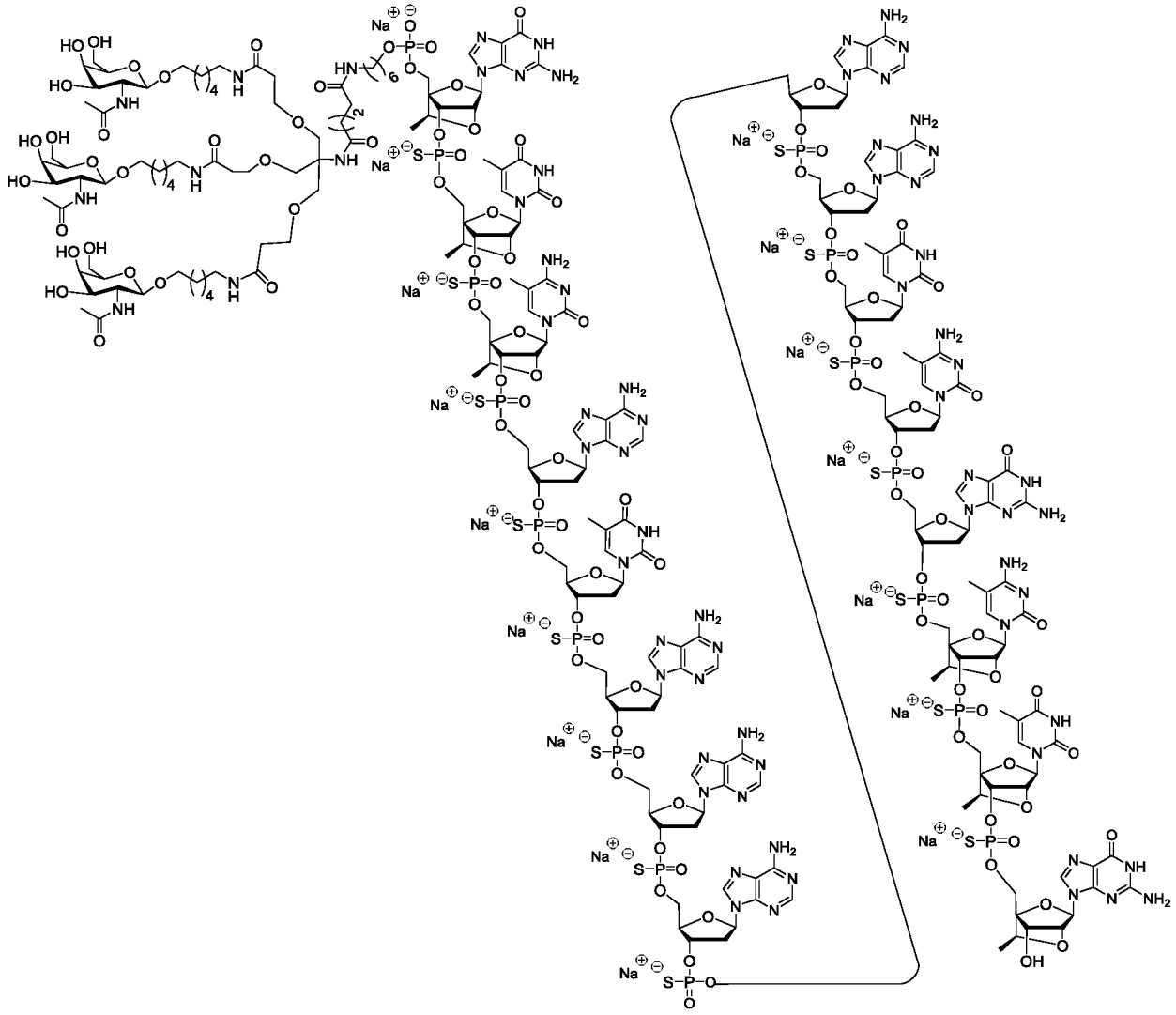
(SEQ ID NO: 747).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



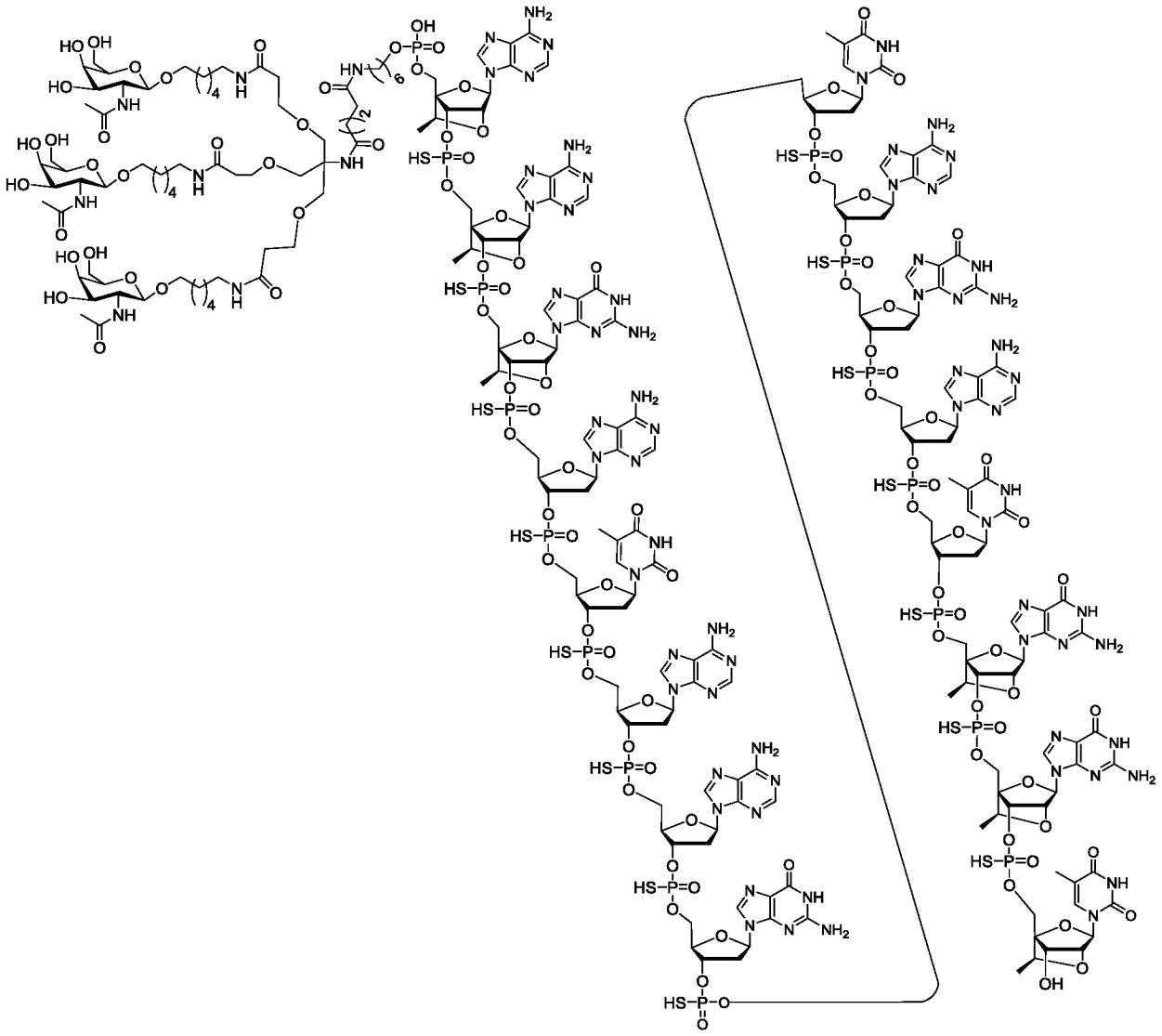
(SEQ ID NO: 43), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



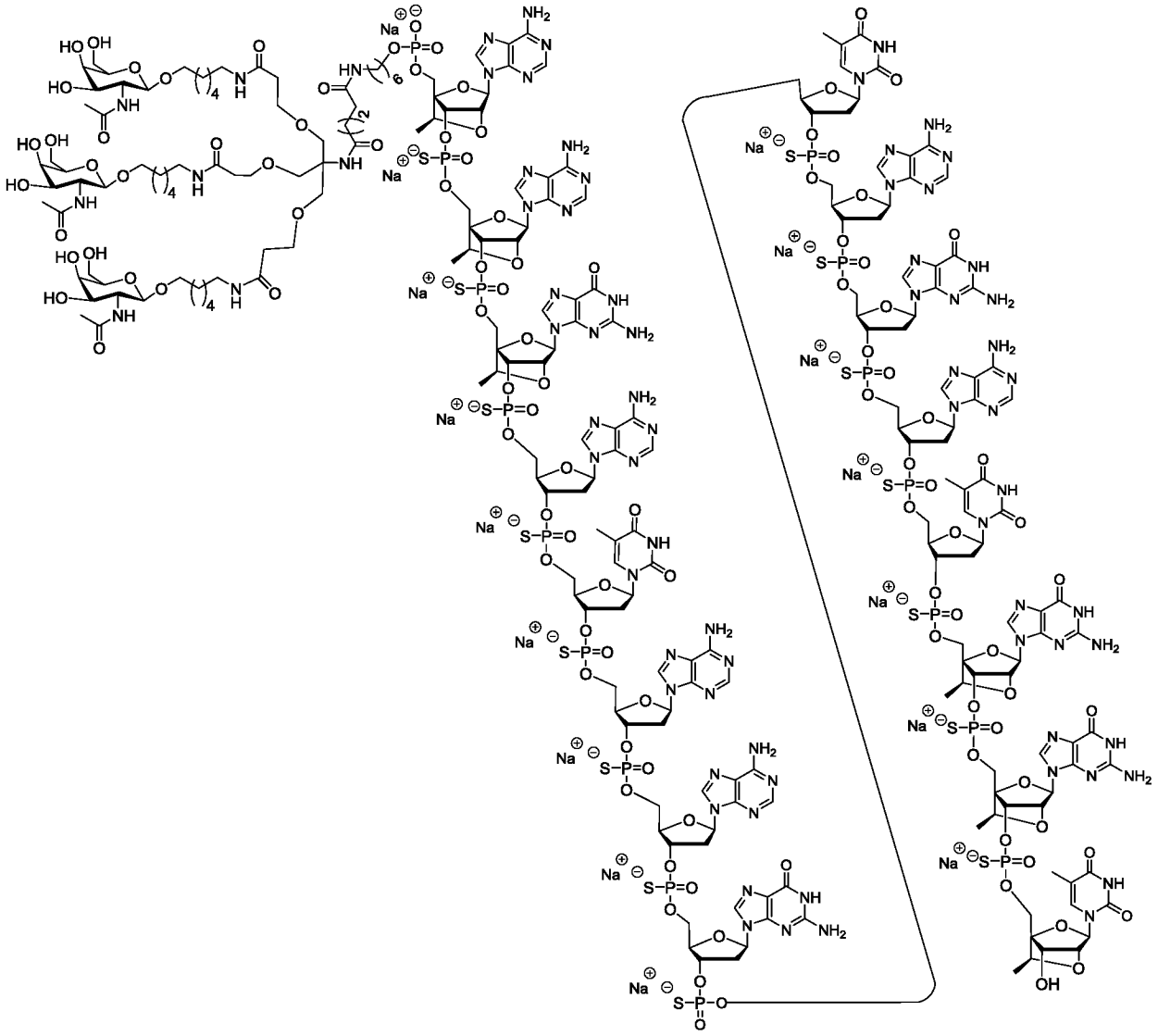
(SEQ ID NO: 43).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



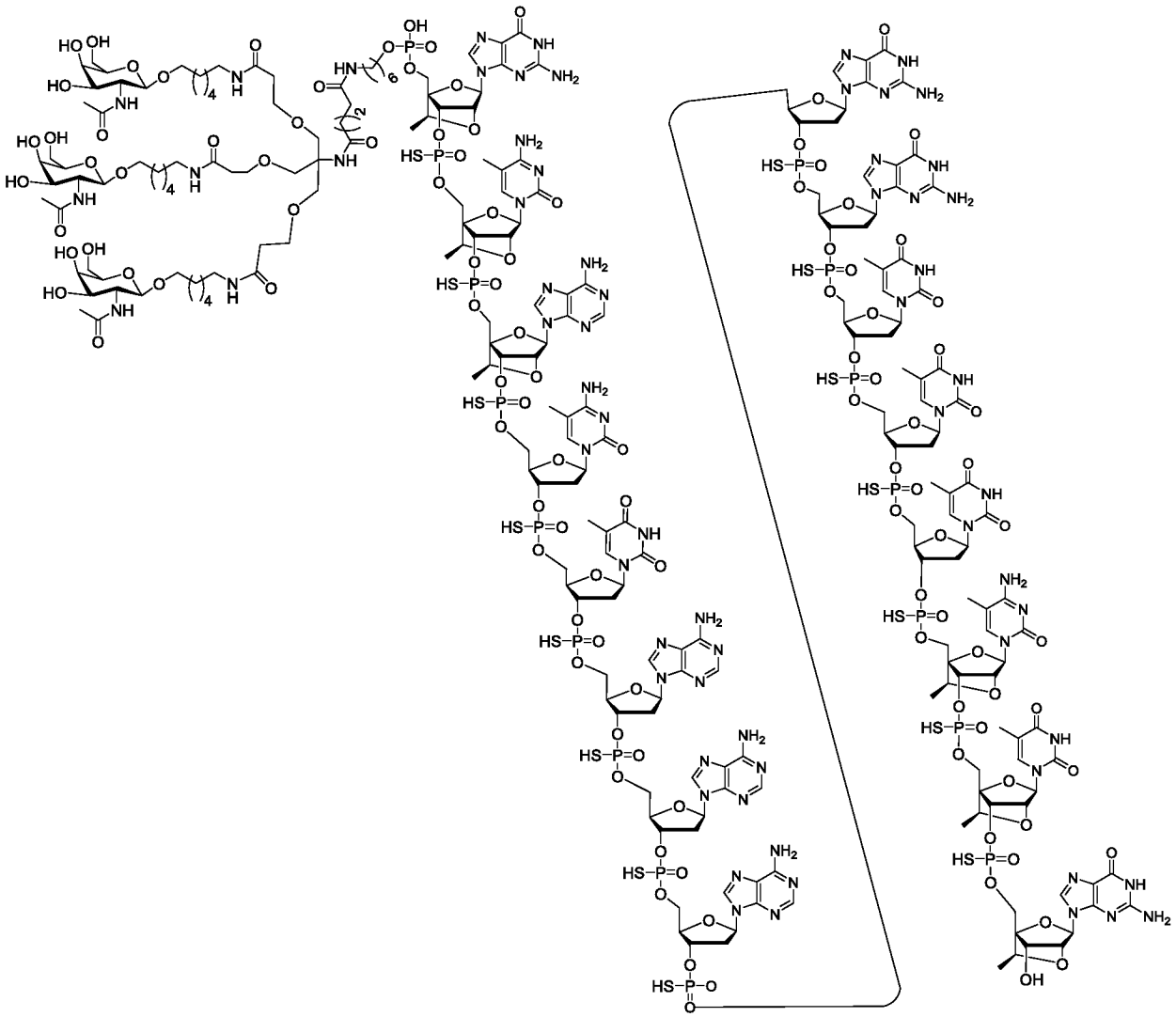
(SEQ ID NO: 355), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



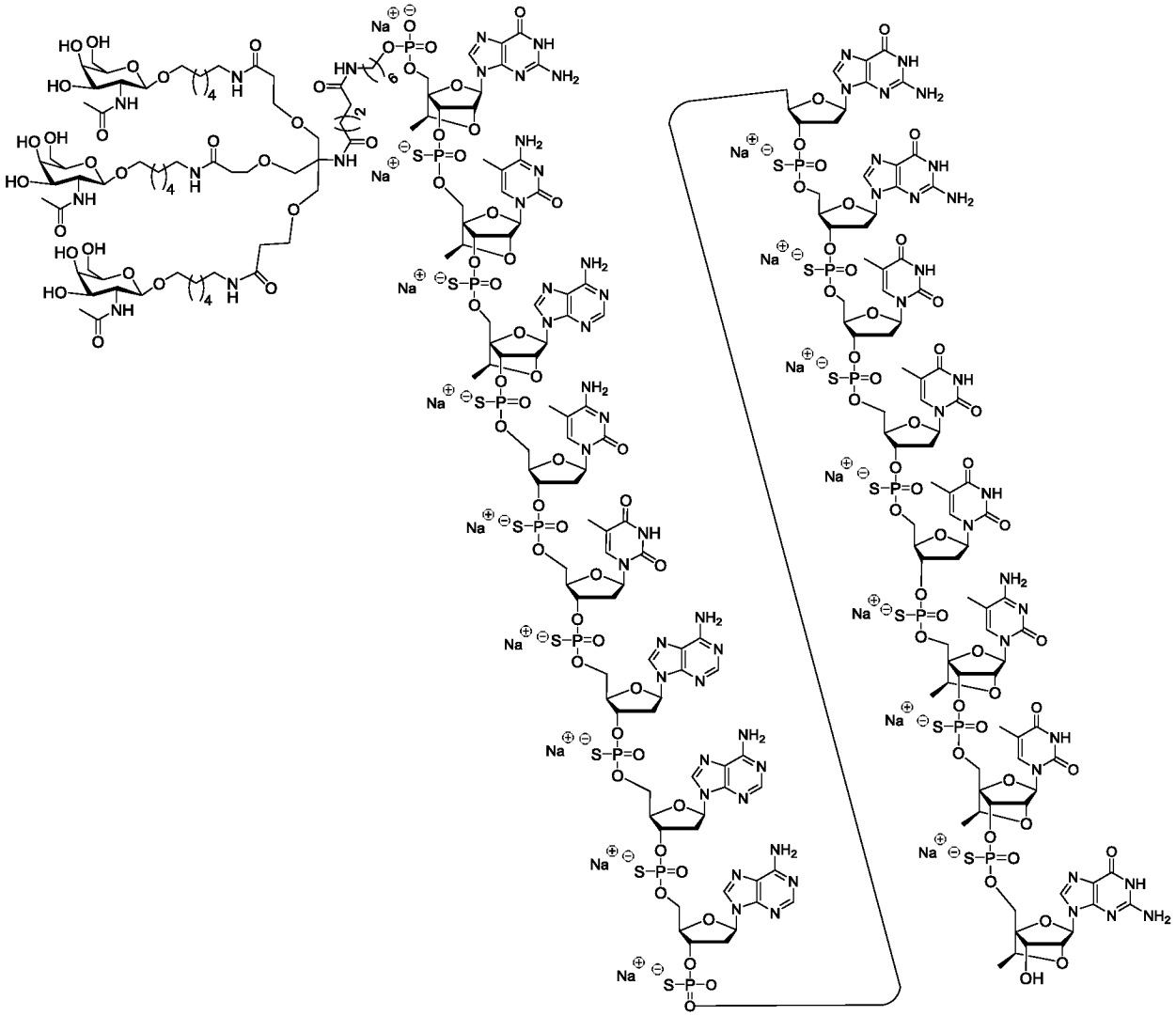
(SEQ ID NO: 355).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



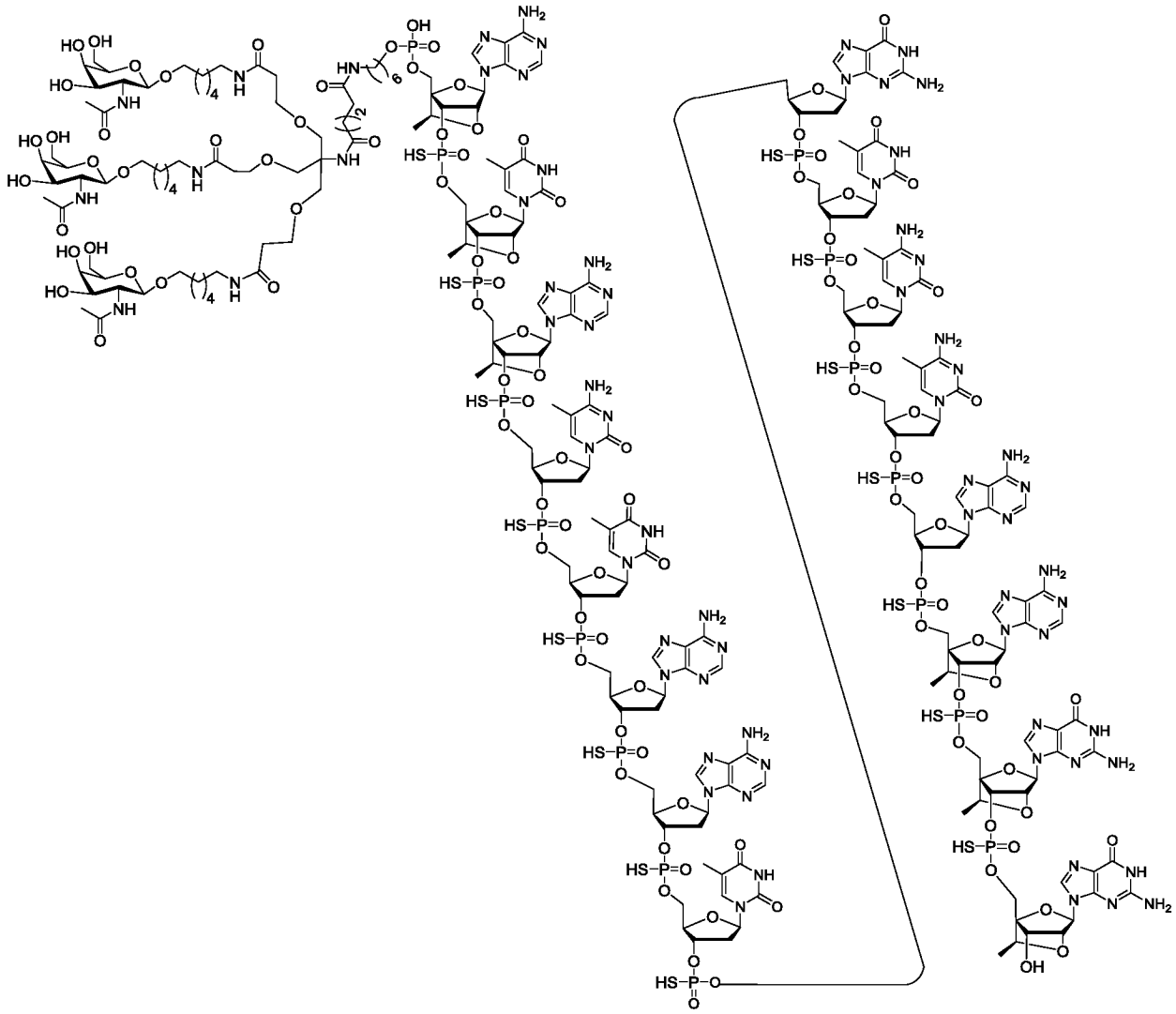
(SEQ ID NO: 1602), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



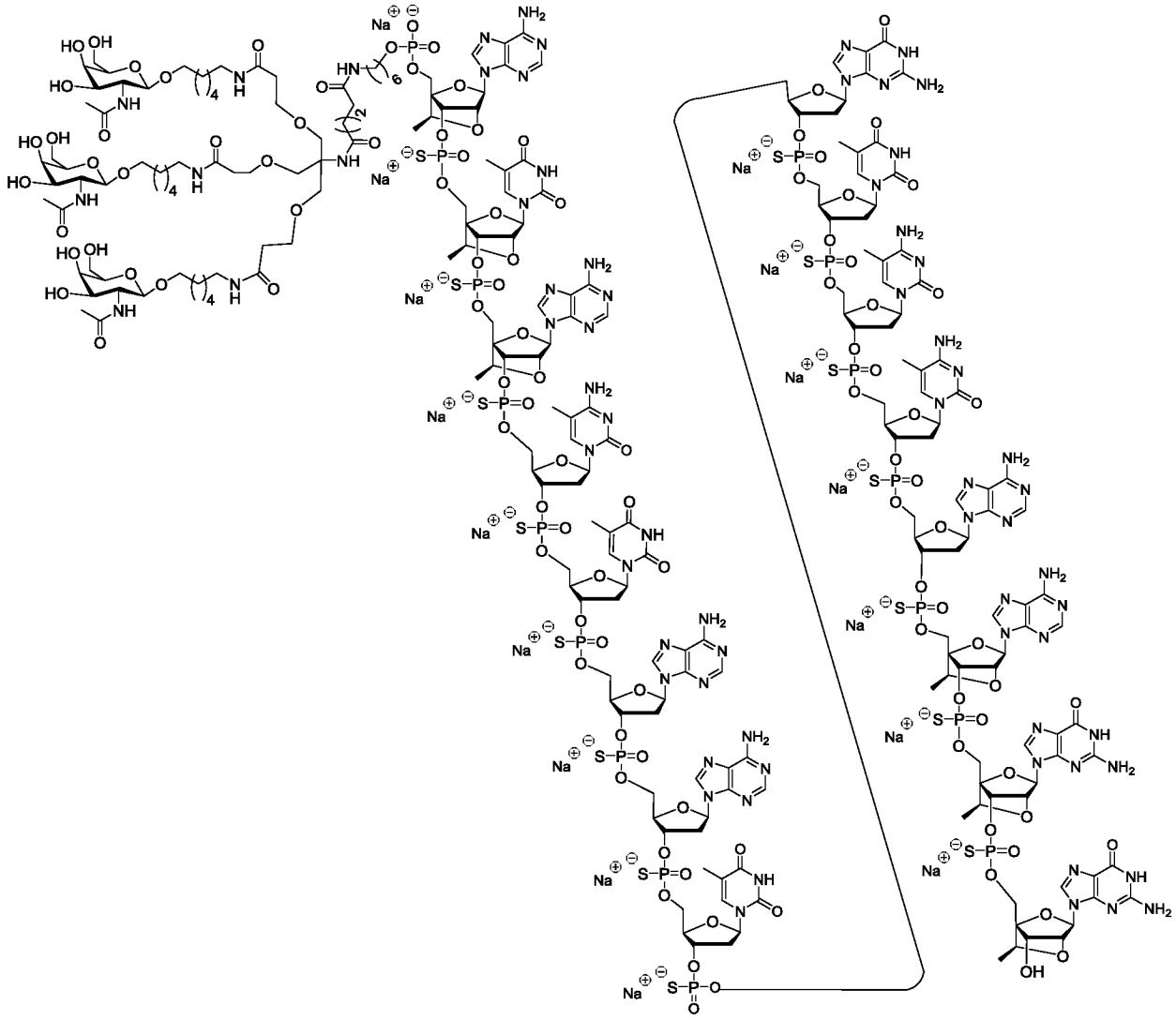
(SEQ ID NO: 1602).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



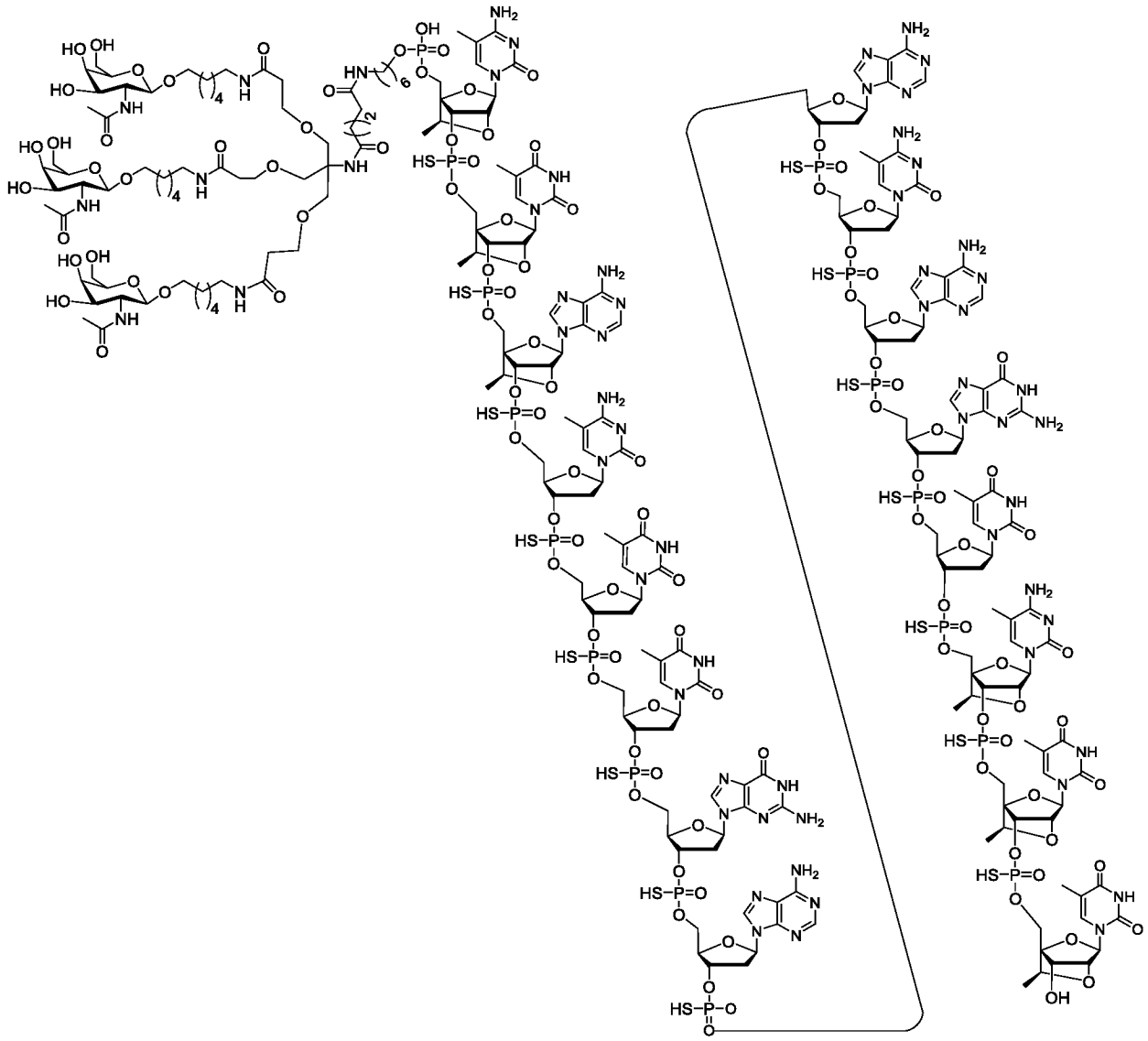
(SEQ ID NO: 201), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



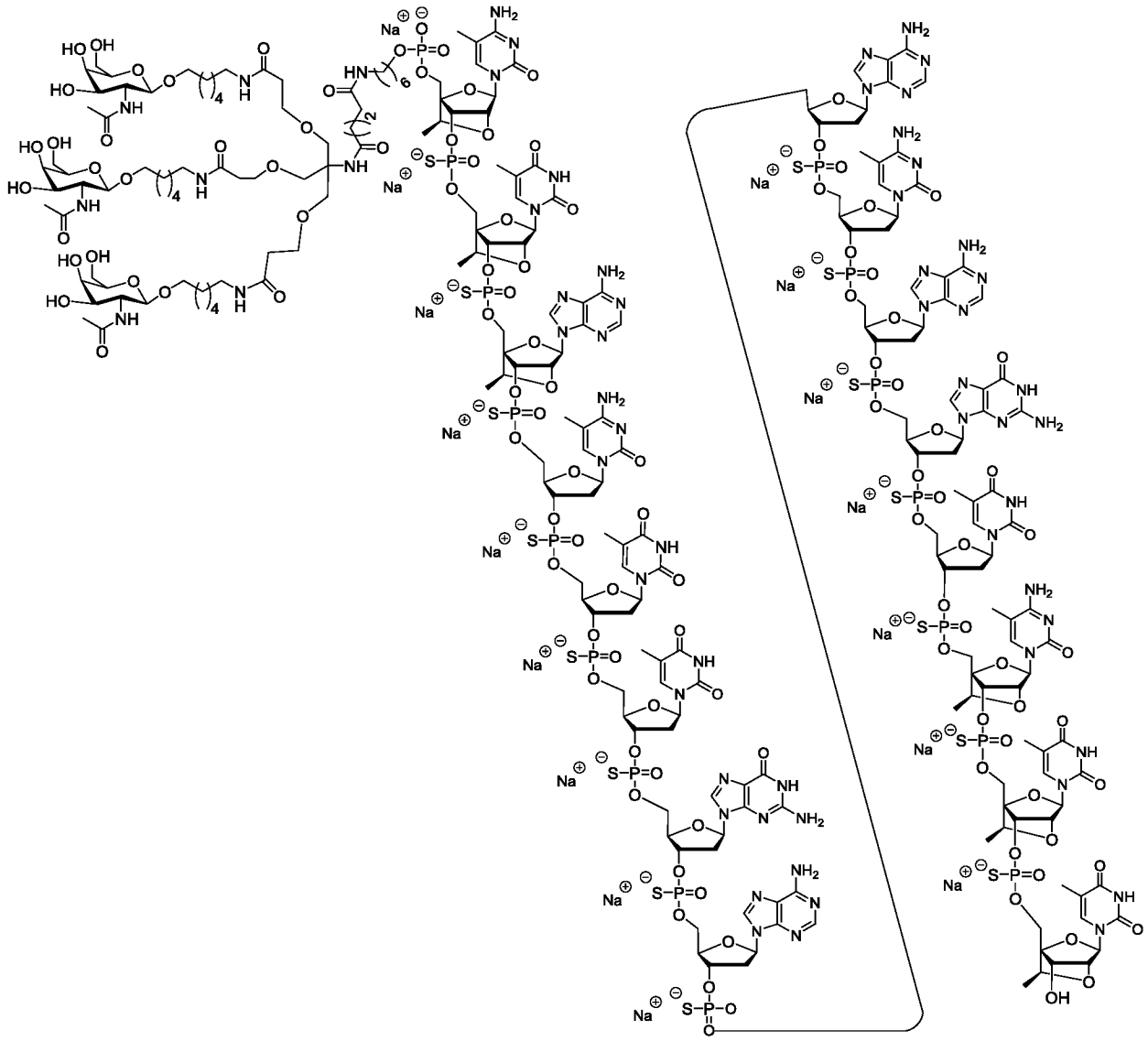
(SEQ ID NO: 201).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



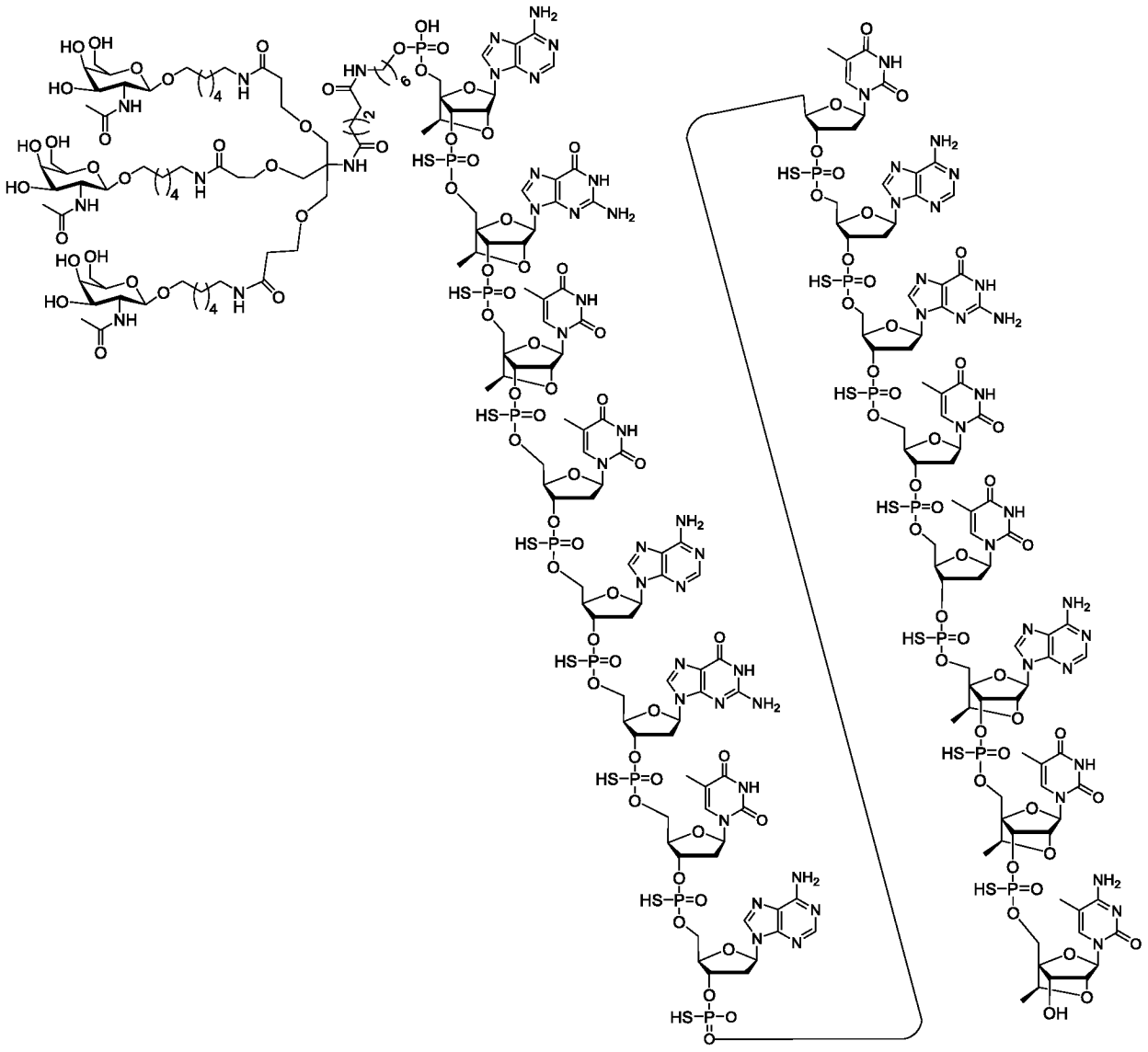
(SEQ ID NO: 734), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



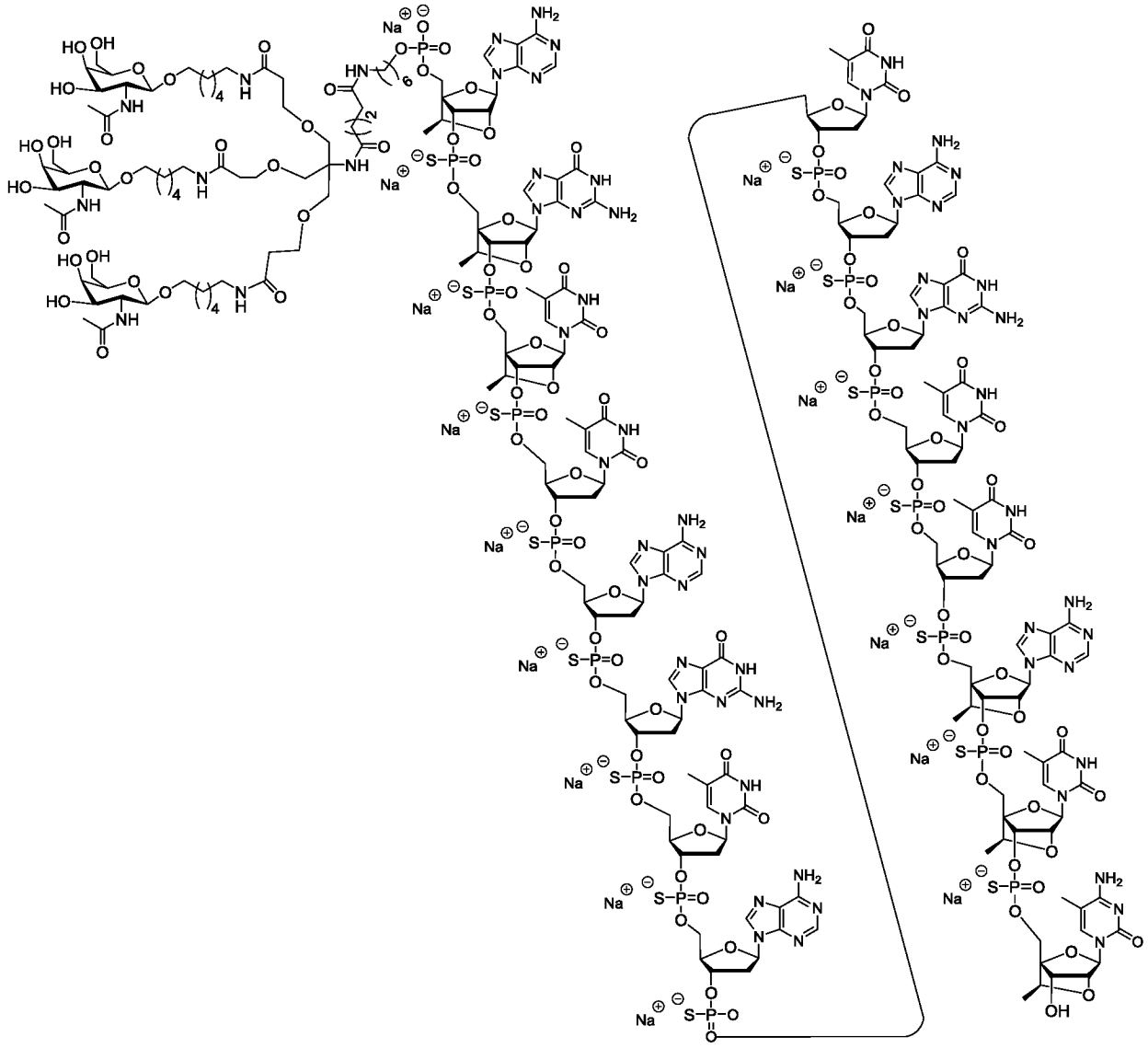
(SEQ ID NO: 734).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



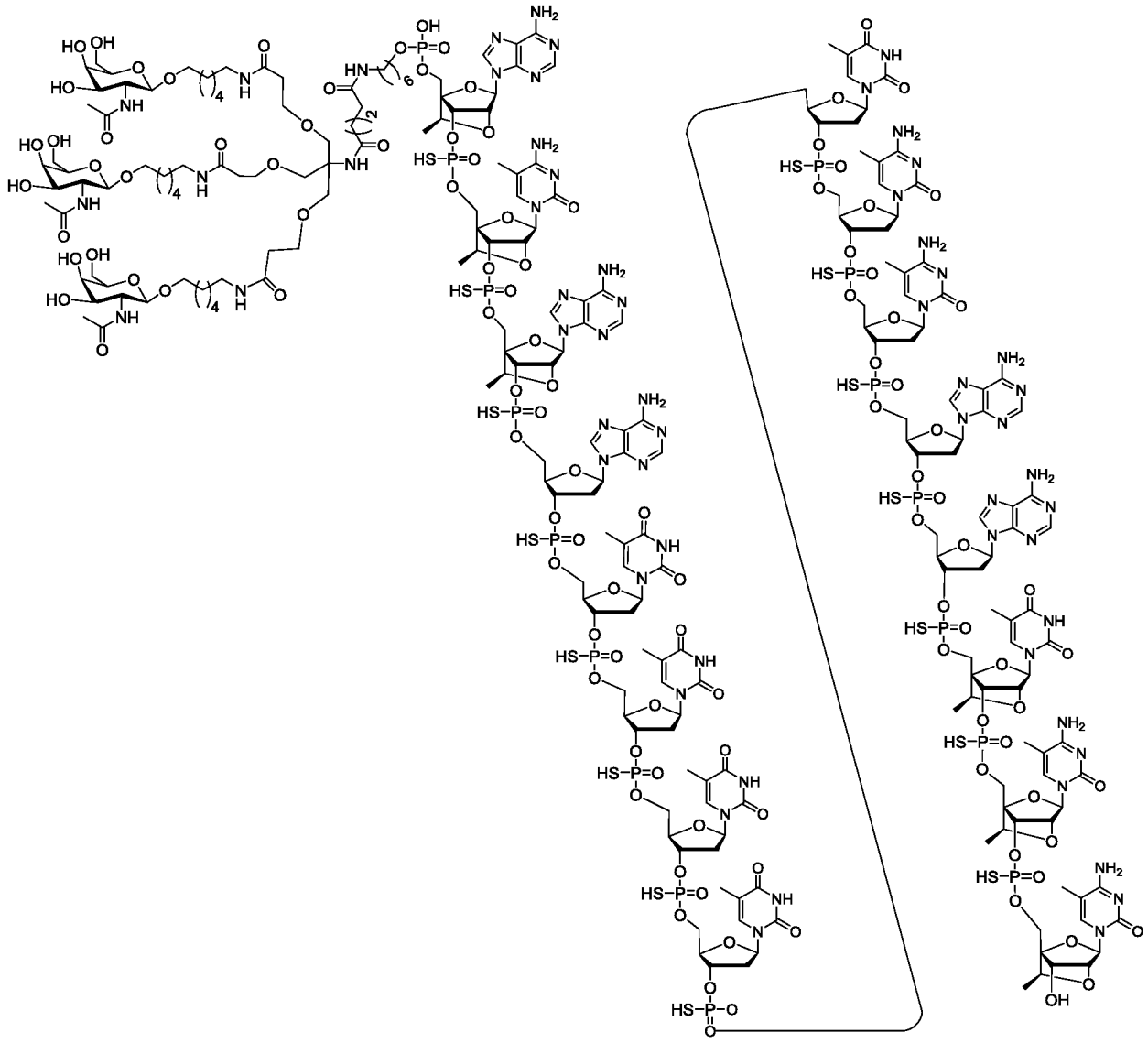
(SEQ ID NO: 1249), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



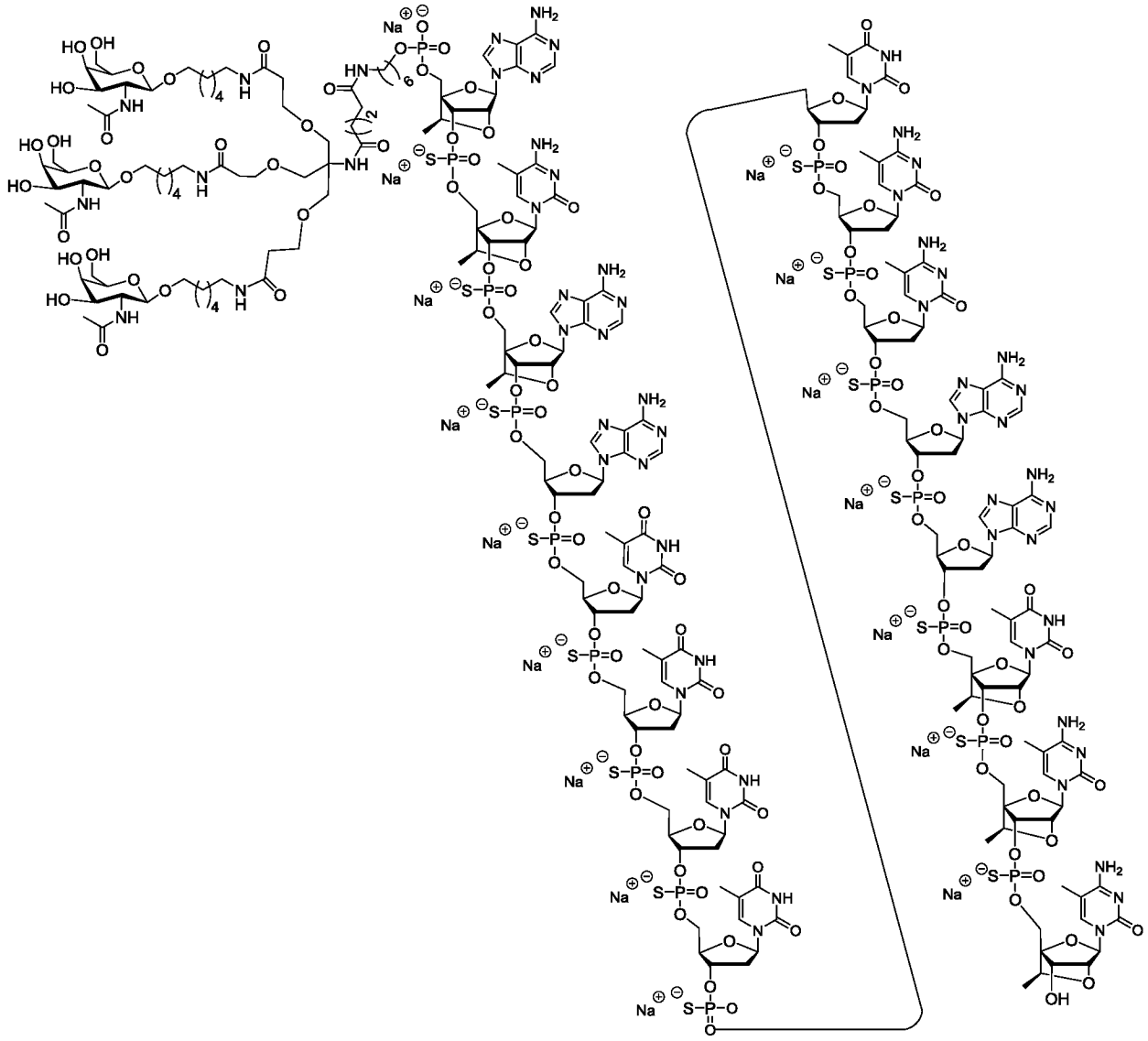
(SEQ ID NO: 1249).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



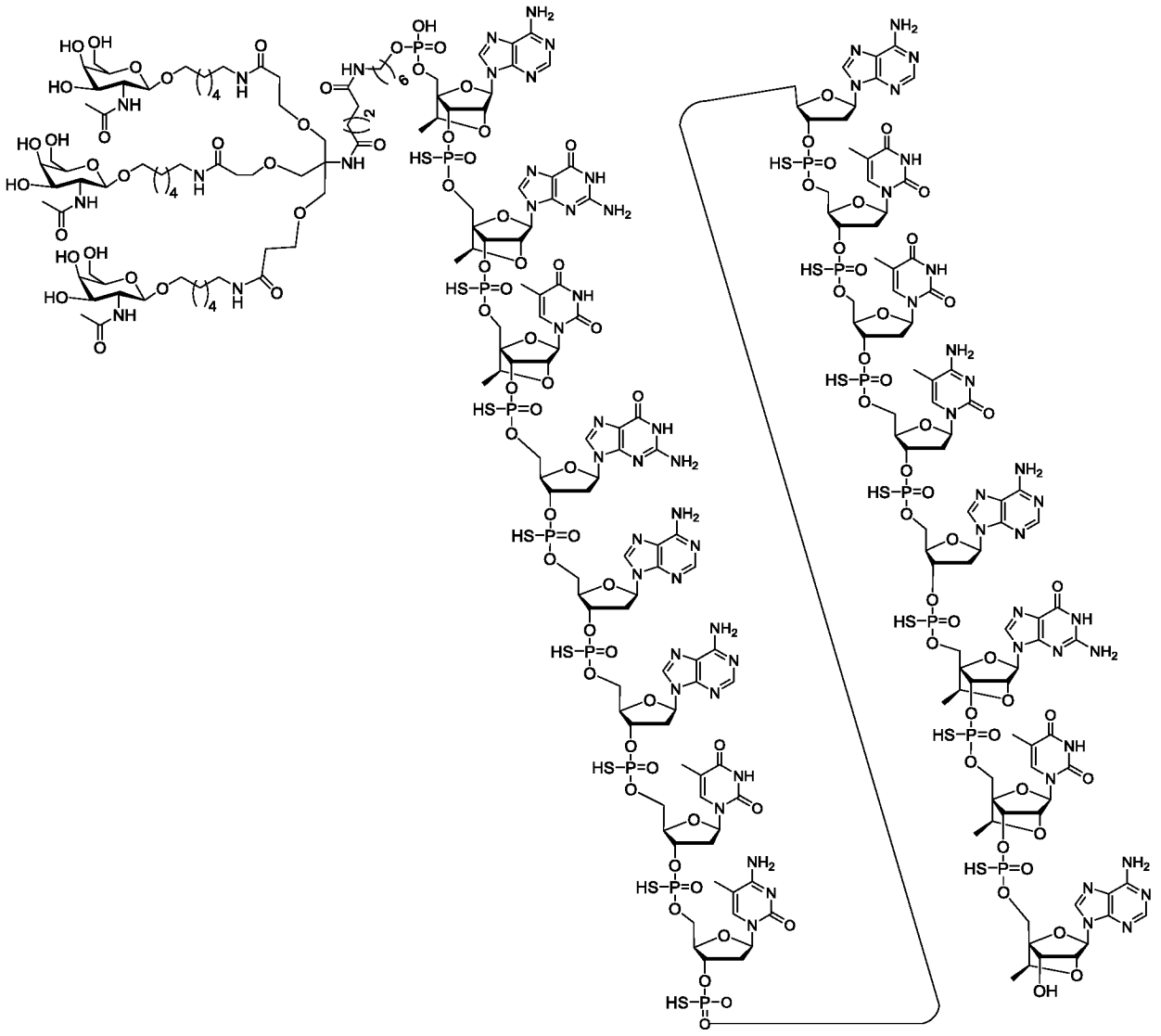
(SEQ ID NO: 513), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



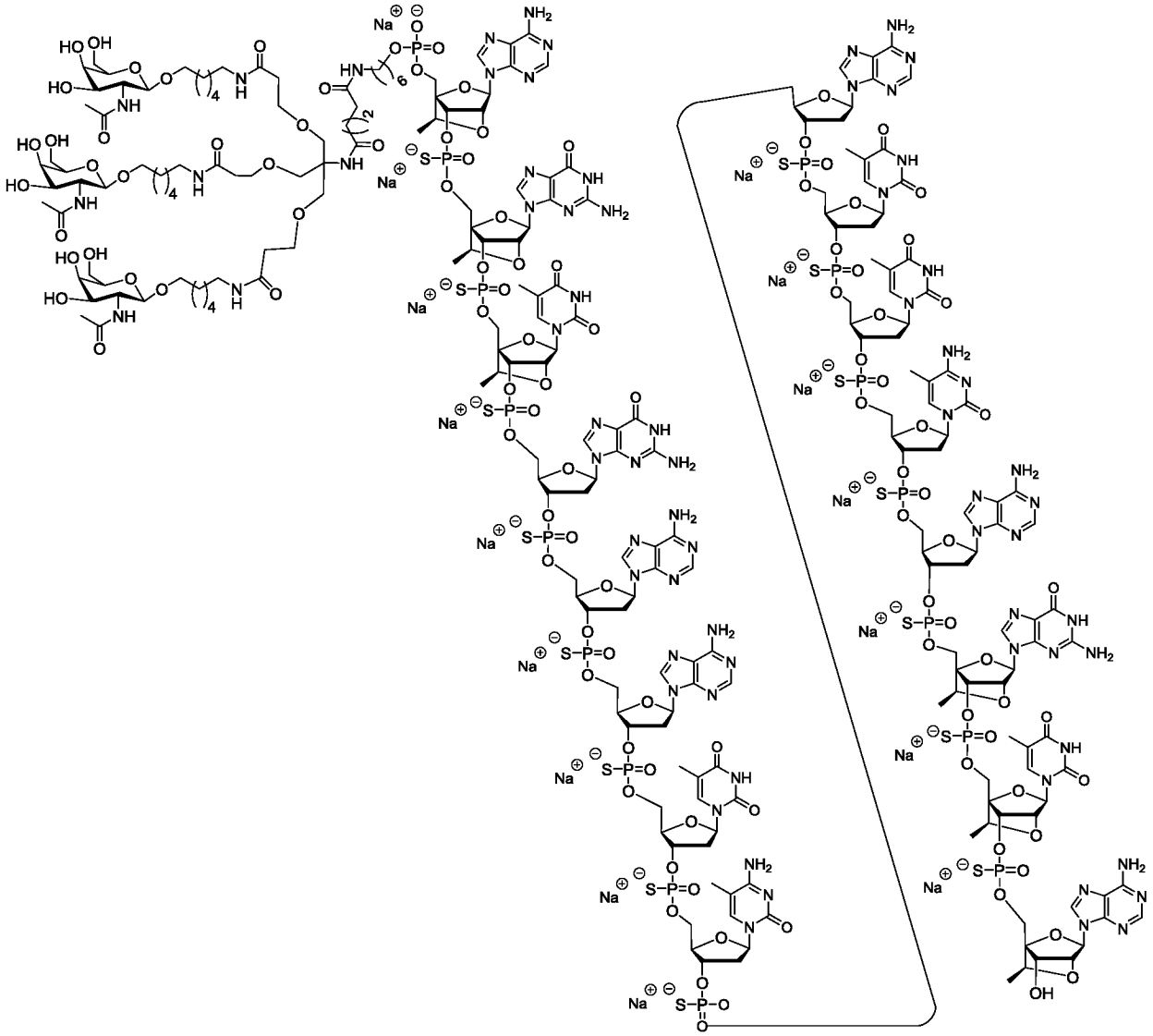
(SEQ ID NO: 513).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



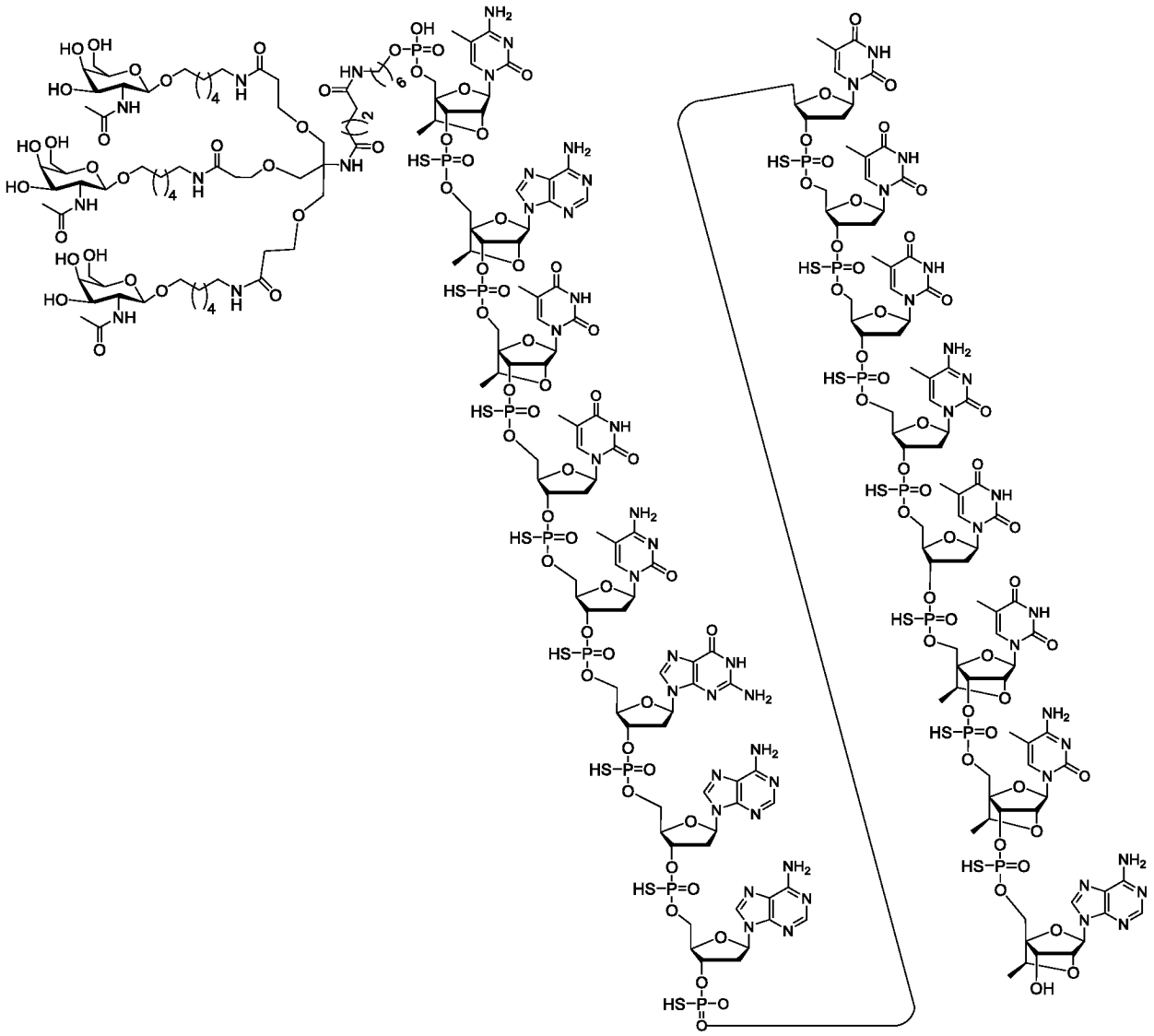
(SEQ ID NO: 1449), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



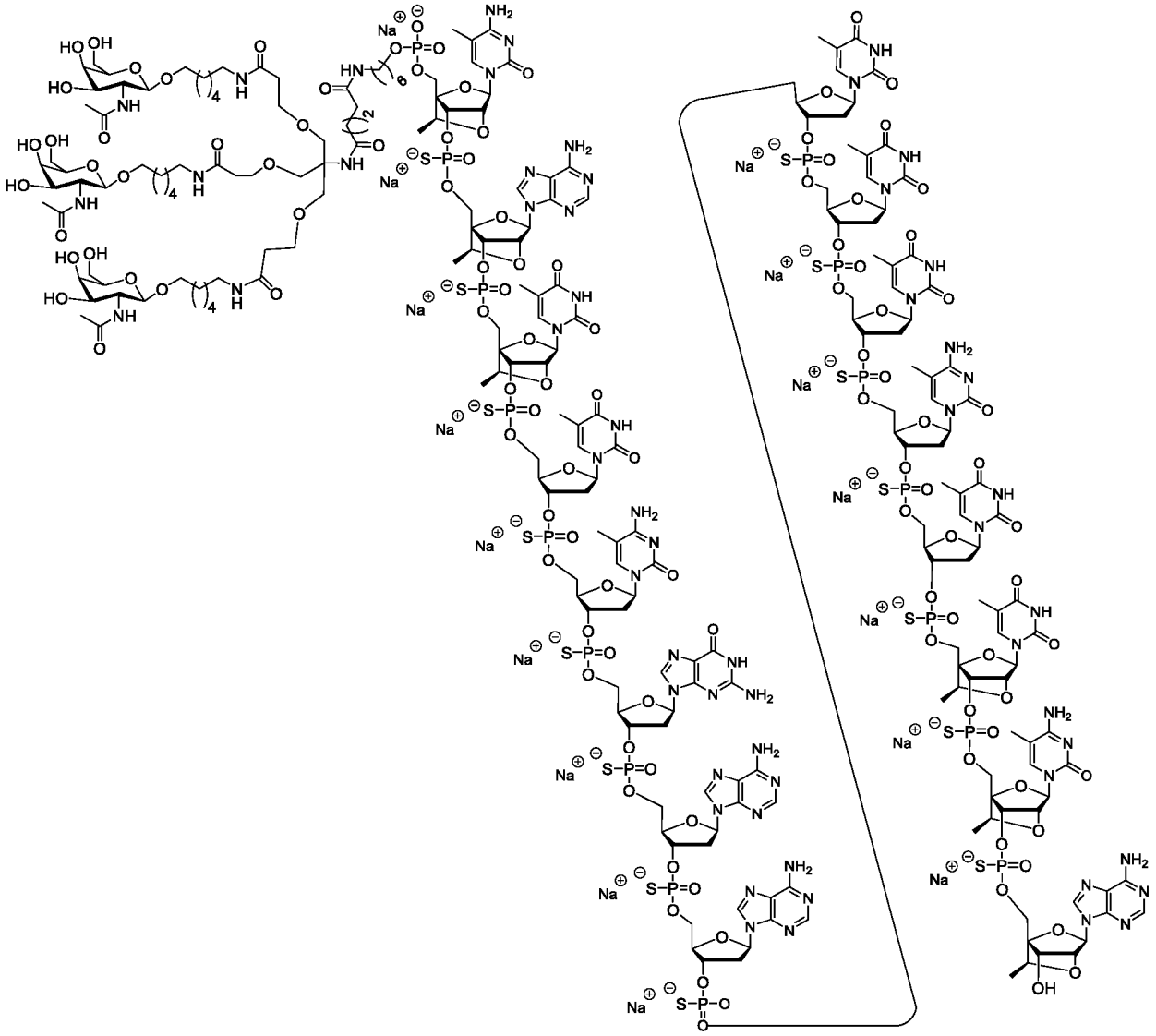
(SEQ ID NO: 1449).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



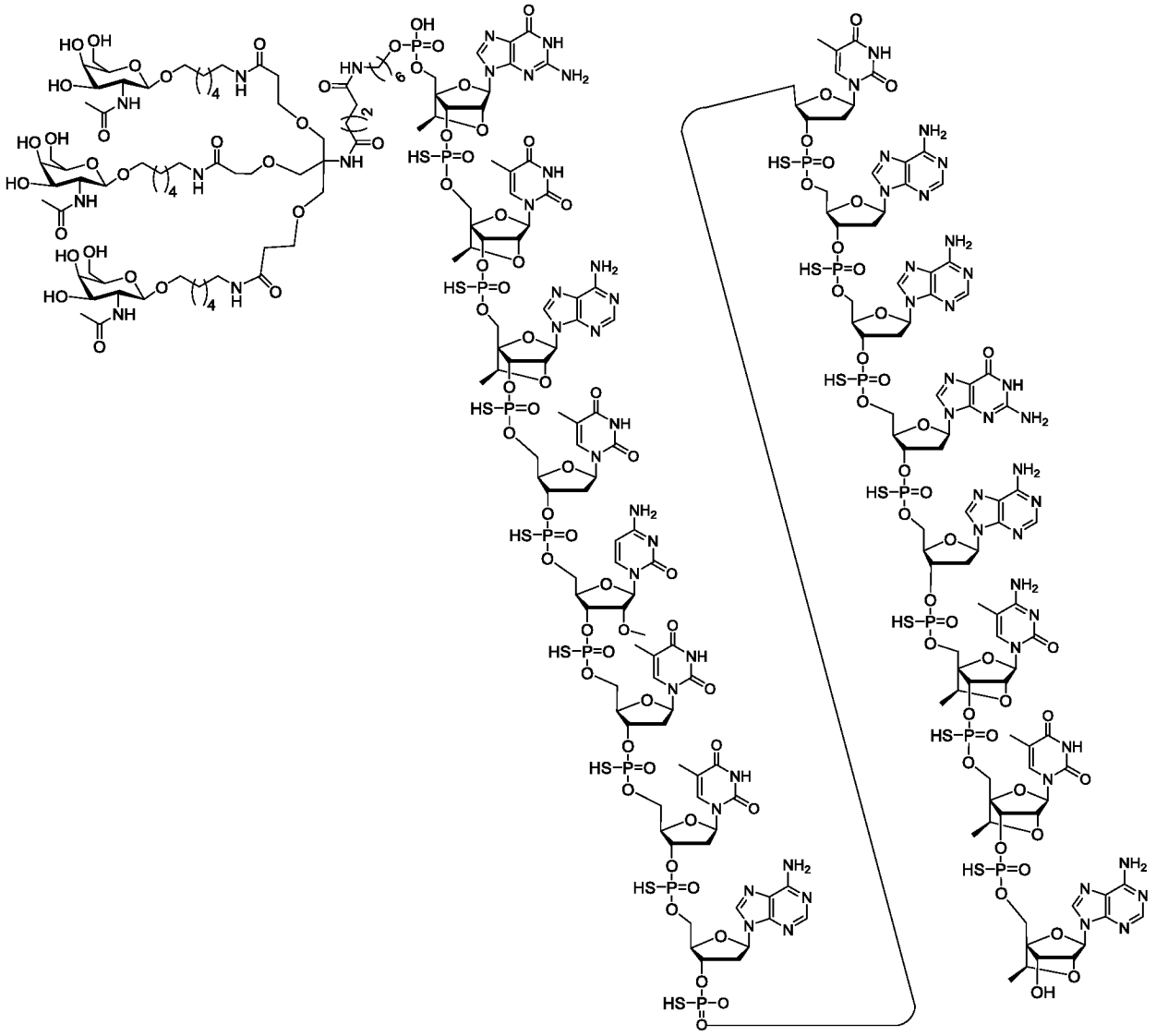
(SEQ ID NO: 1448), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



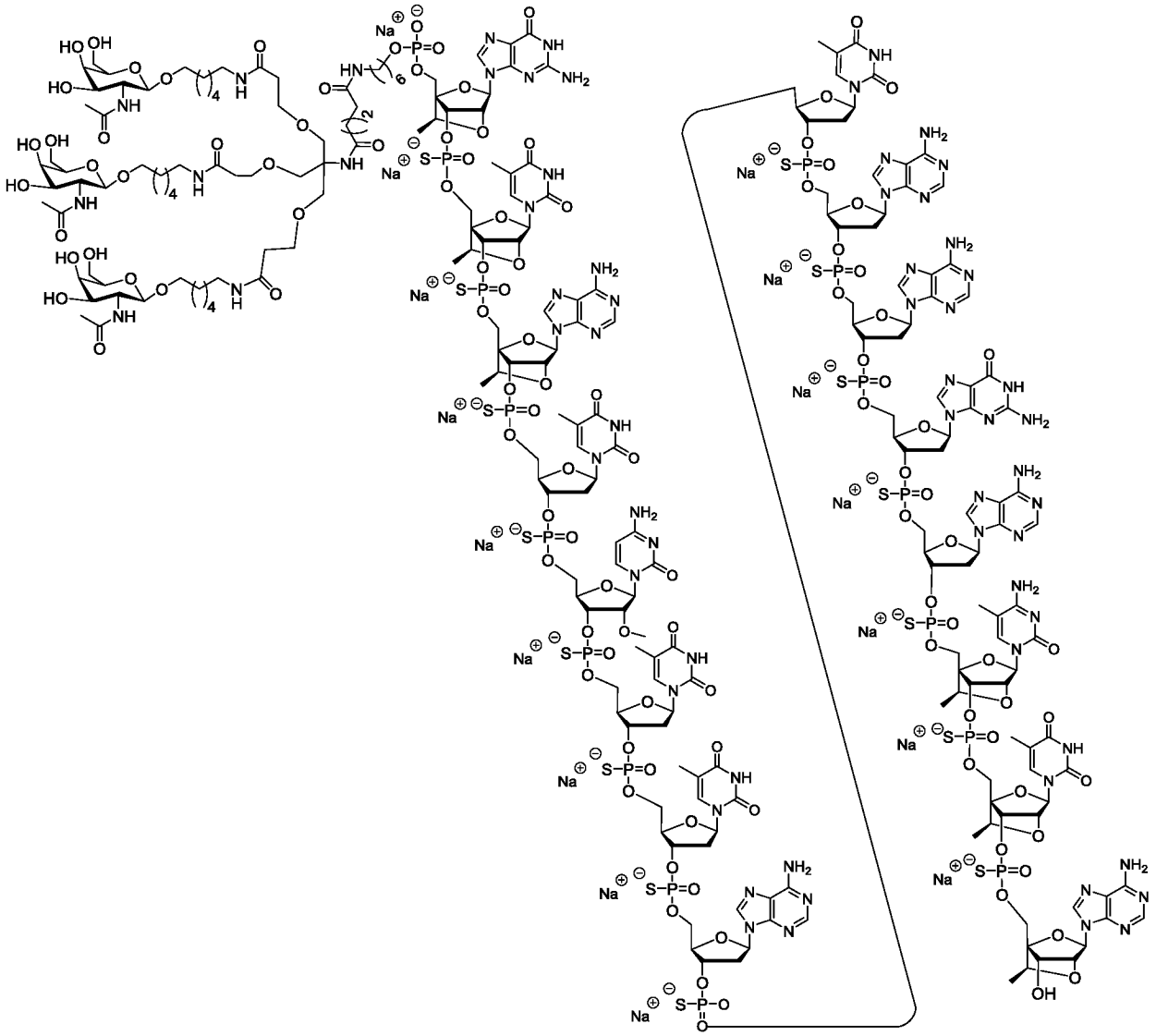
(SEQ ID NO: 1448).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



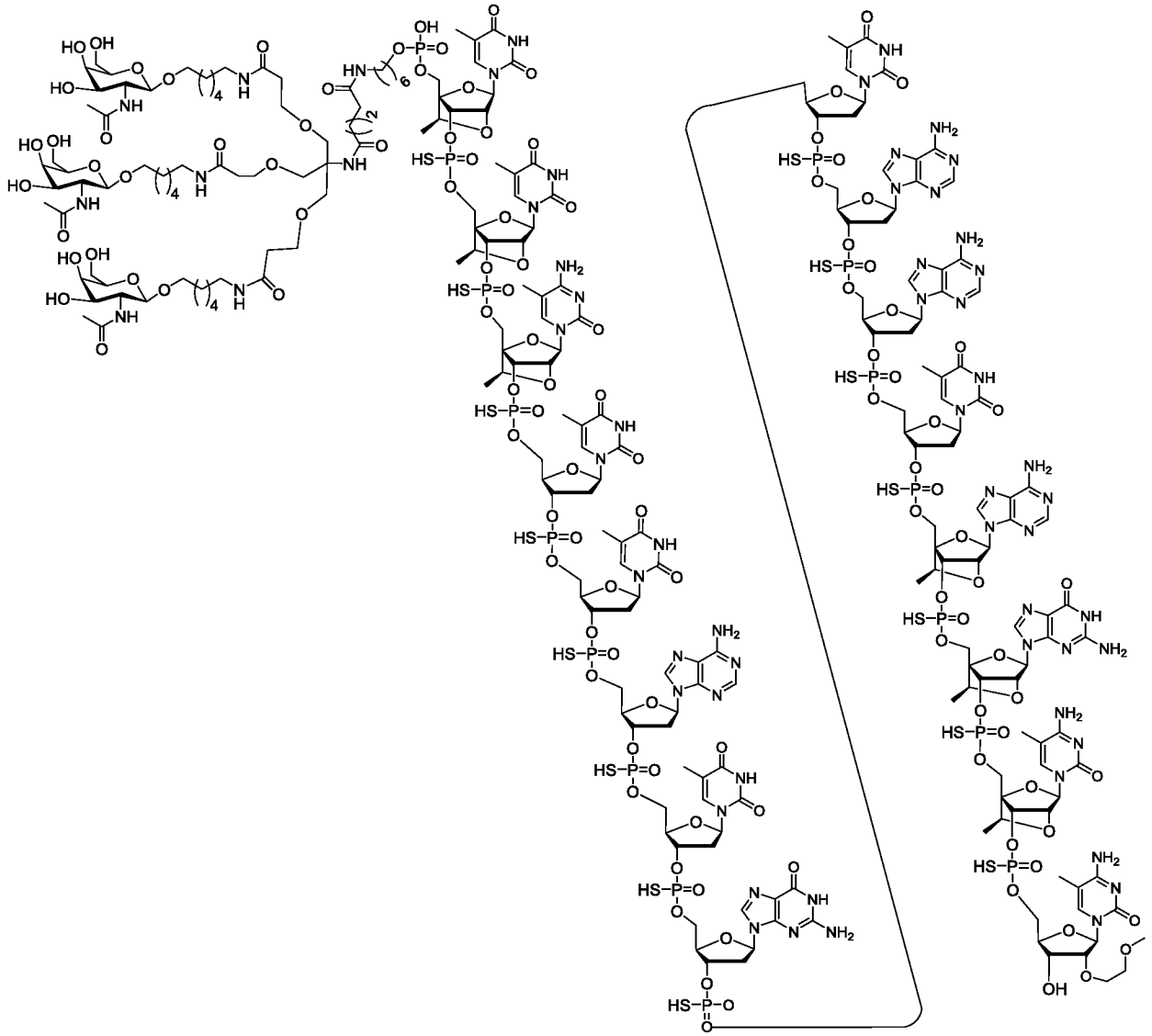
(SEQ ID NO: 1595), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



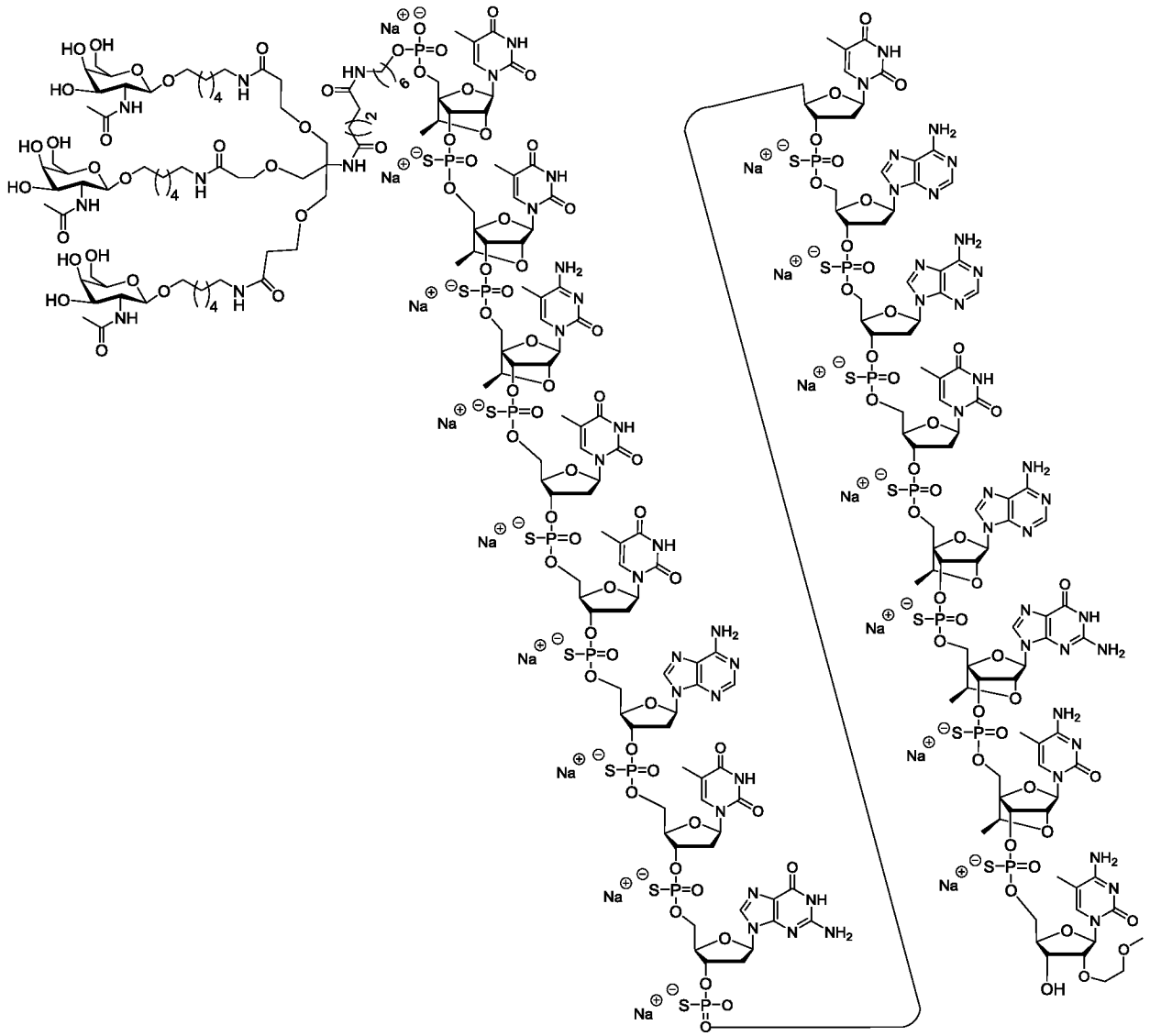
(SEQ ID NO: 1595).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



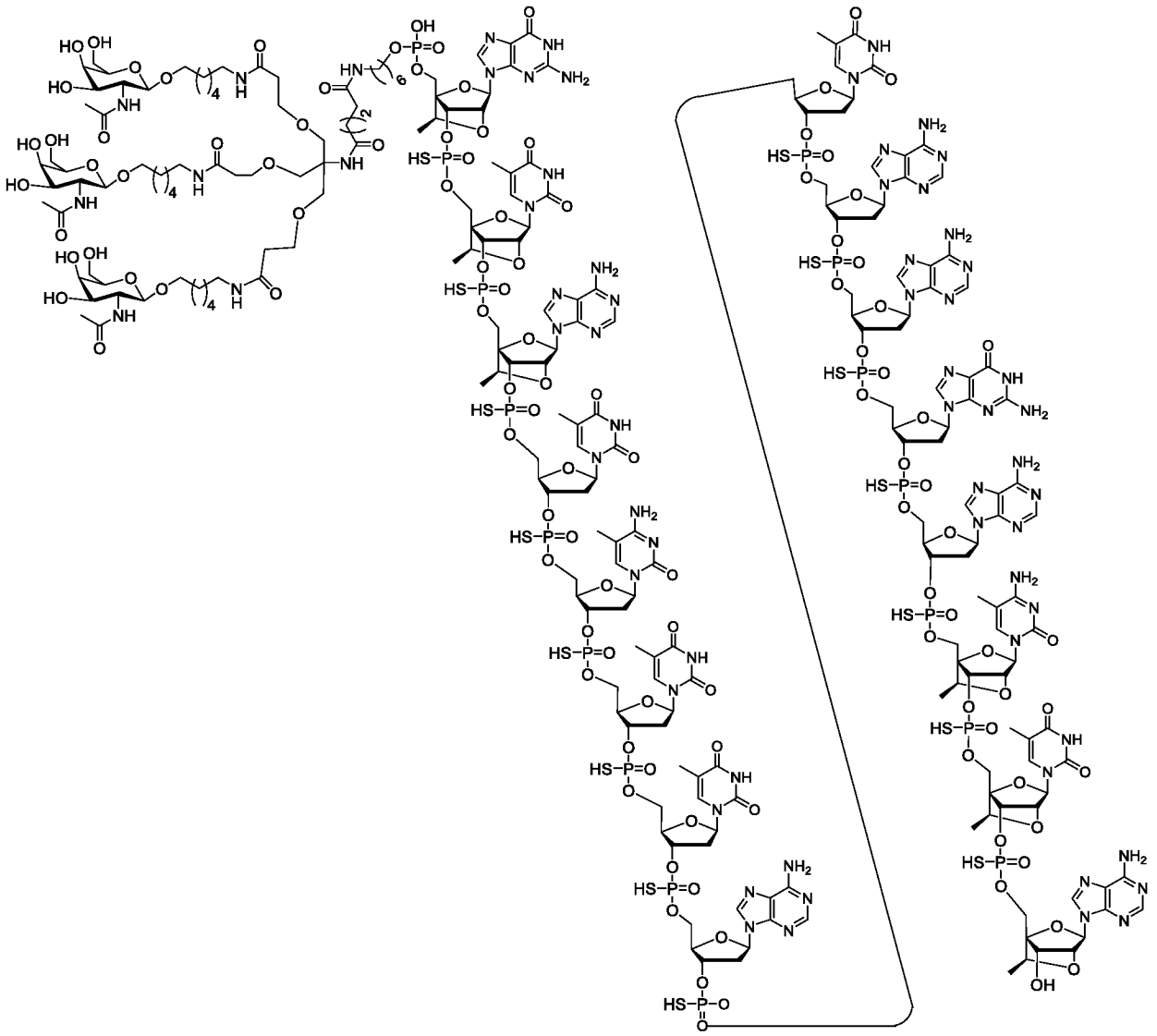
(SEQ ID NO: 819), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



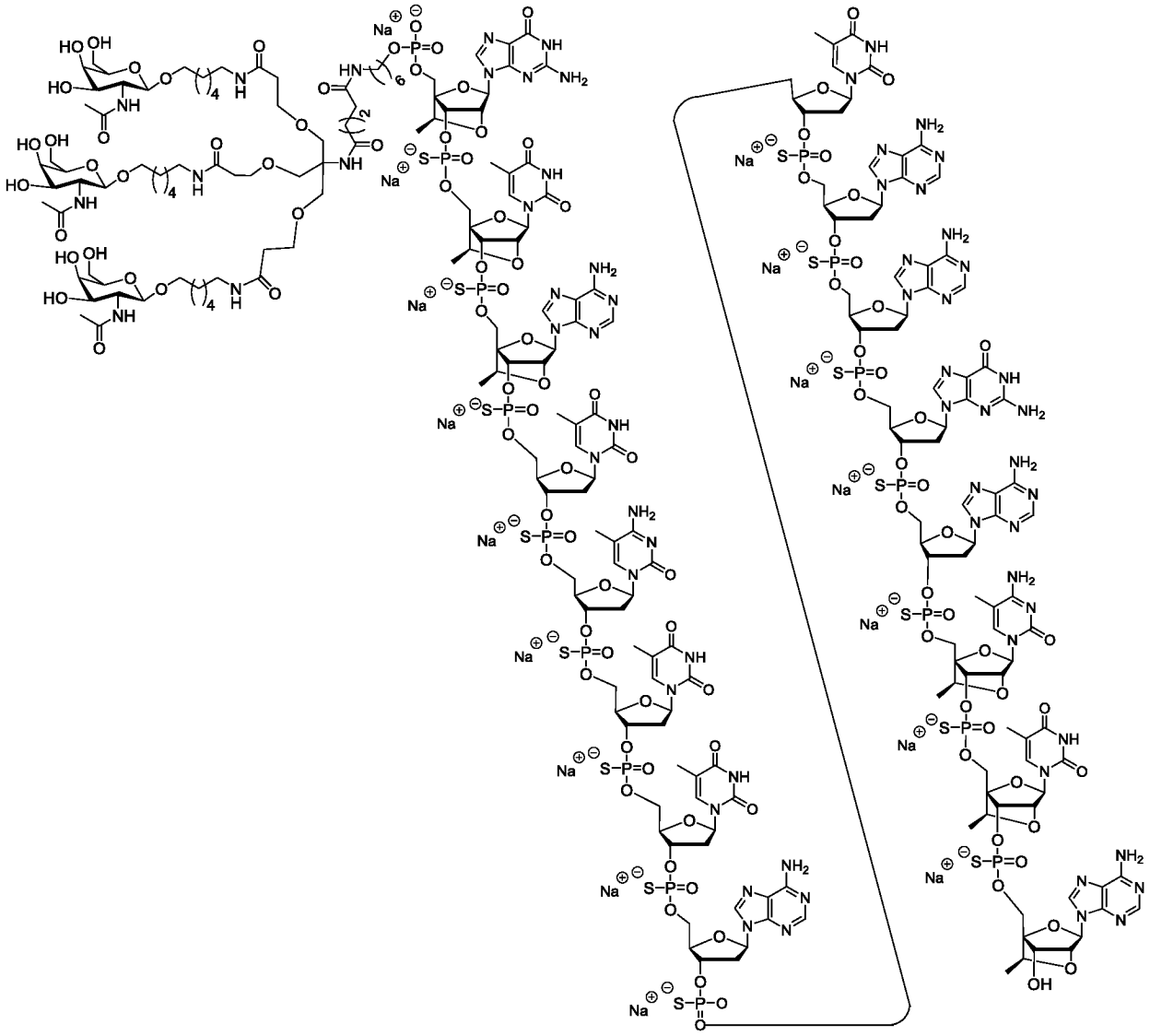
(SEQ ID NO: 819).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



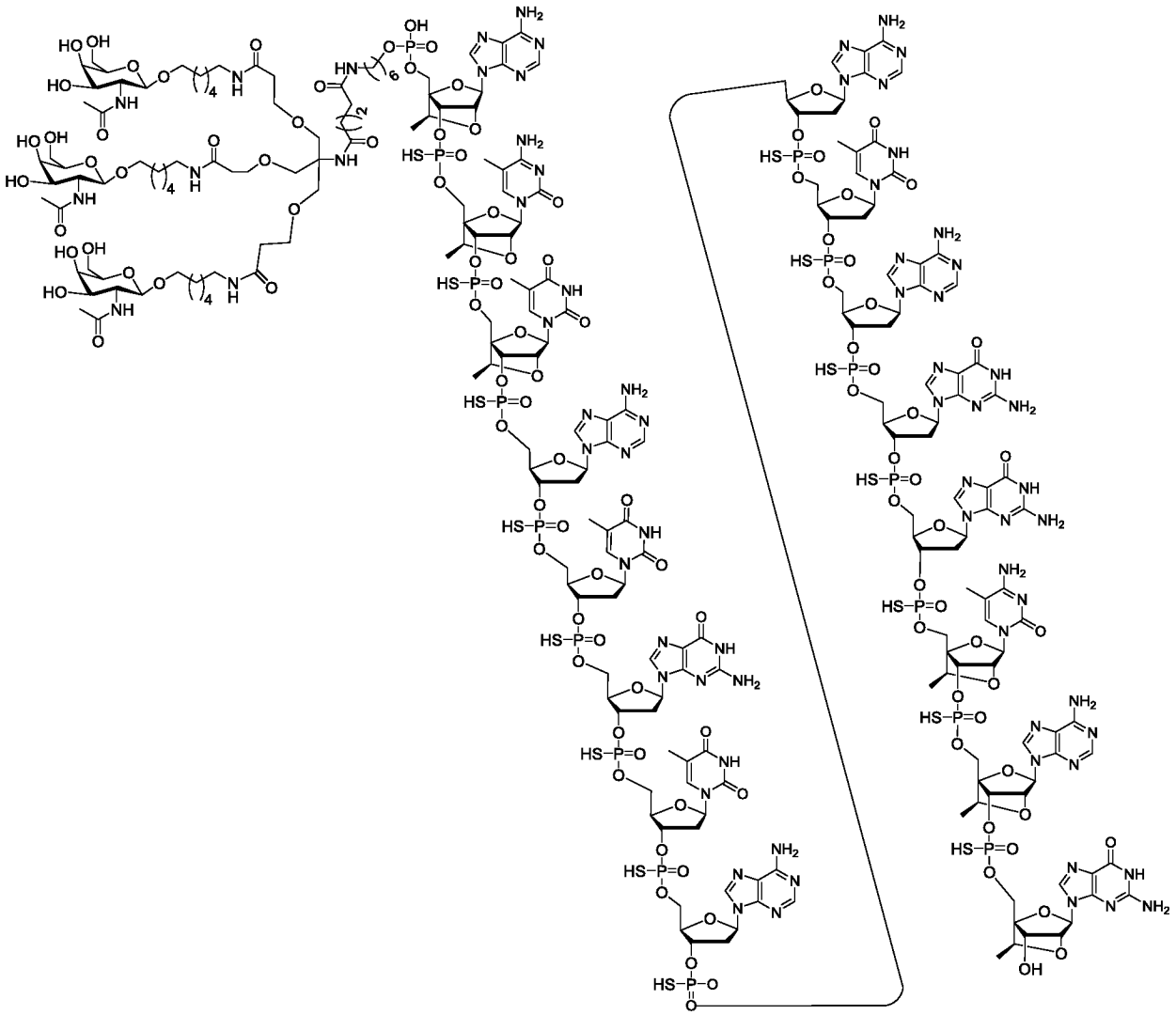
(SEQ ID NO: 1595), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



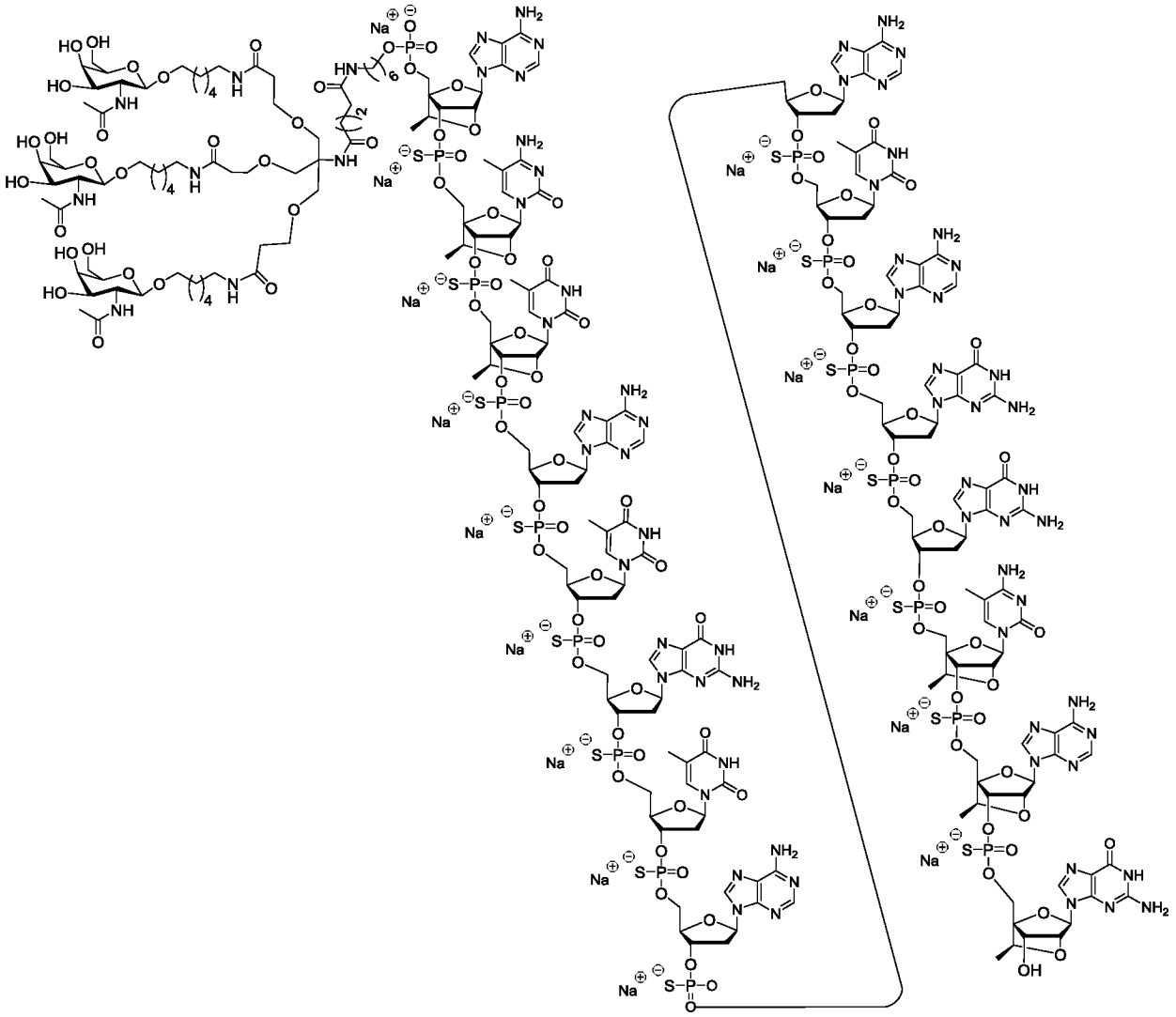
(SEQ ID NO: 1595).

В определенных вариантах осуществления представлены соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



(SEQ ID NO: 208), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



(SEQ ID NO: 208).

В определенных условиях определенные соединения, раскрытые в данном документе, выступают в качестве кислот. Хотя такие соединения можно изображать или описывать в виде протонированной формы (свободной кислоты) или ионизированной и предусматривающей нахождение в ассоциации с катионом (солевой) форме, такие соединения в водных растворах находятся в состоянии равновесия между подобными формами. Например, фосфатная связь в олигонуклеотиде в водном растворе существует в состоянии равновесии между формой в виде свободной кислоты, анионной и солевой формами. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают все такие формы. Более того, некоторые олигонуклеотиды имеют несколько таких связей, каждая из которых находится в состоянии равновесия. Таким

образом, олигонуклеотиды в растворе существуют в виде совокупности форм применительно к нескольким положениям, причем все они находятся в состоянии равновесия. Подразумевается, что термин “олигонуклеотид” включает все такие формы. Изображенные структуры неизбежно показывают одну отдельно взятую форму. Тем не менее, если не указано иное, подразумевается, что такие изображения также включают соответствующие формы. В данном документе структура, изображающая соединение в форме свободной кислоты с последующим термином “или его соль”, явным образом включает все такие формы, которые могут являться полностью или частично протонированными/депротонированными/находиться в ассоциации с катионом. В некоторых случаях указывается один или несколько конкретных катионов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с натрием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с калием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в PBS. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в воде. В определенных подобных вариантах осуществления уровень pH раствора регулируют с помощью NaOH и/или HCl для достижения желаемого уровня pH. В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, являются активными в силу того, что они характеризуются по меньшей мере одним из значений IC_{50} *in vitro*, составляющих менее 2 мкМ, менее 1,5 мкМ, менее 1 мкМ, менее 0,9 мкМ, менее 0,8 мкМ, менее 0,7 мкМ, менее 0,6 мкМ, менее 0,5 мкМ, менее 0,4 мкМ, менее 0,3 мкМ, менее 0,2 мкМ, менее 0,1 мкМ, менее 0,05 мкМ, менее 0,04 мкМ, менее 0,03 мкМ, менее 0,02 мкМ или менее 0,01 мкМ.

В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описываемые в данном документе, характеризуются высокой переносимостью, что демонстрируется посредством того, что они характеризуются по меньшей мере одним из повышения значения уровня аланинтрансаминазы (ALT) или аспартаттрансаминазы (AST) не более чем в 4 раза, в 3 раза или в 2 раза по сравнению с контрольными животными или повышения веса печени, селезенки или почки на не более чем 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% или 2% по сравнению с контрольными животными. В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, характеризуются высокой переносимостью, что демонстрируется отсутствием повышения

уровней ALT или AST по сравнению с контрольными животными. В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, характеризуются высокой переносимостью, что демонстрируется отсутствием увеличения веса печени, селезенки или почки по сравнению с контрольными животными.

В определенных вариантах осуществления предусматривается композиция, содержащая соединение согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления или любую его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. В определенных вариантах осуществления композиция имеет вязкость, составляющую менее чем приблизительно 40 сантипуаз (сП), менее чем приблизительно 30 сантипуаз (сП), менее чем приблизительно 20 сантипуаз (сП), менее чем приблизительно 15 сантипуаз (сП) или менее чем приблизительно 10 сантипуаз (сП). В определенных вариантах осуществления композиция, имеющая любое из вышеуказанных значений вязкости, содержит соединение, предусмотренное в данном документе, в концентрации, составляющей приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 125 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 175 мг/мл, приблизительно 200 мг/мл, приблизительно 225 мг/мл, приблизительно 250 мг/мл, приблизительно 275 мг/мл или приблизительно 300 мг/мл. В определенных вариантах осуществления композиция, имеющая любое из вышеуказанных значений вязкости и/или концентрации соединения, имеет температуру, соответствующую комнатной температуре или составляющую приблизительно 20°C, приблизительно 21°C, приблизительно 22°C, приблизительно 23°C, приблизительно 24°C, приблизительно 25°C, приблизительно 26°C, приблизительно 27°C, приблизительно 28°C, приблизительно 29°C или приблизительно 30°C.

Неограничивающие пронумерованные варианты осуществления включают указанные далее.

Вариант осуществления 1. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по

меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896.

Вариант осуществления 2. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательностей нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательностей нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896.

Вариант осуществления 3. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 8-2896.

Вариант осуществления 4. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов или состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины из нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099, 6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275, 6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621, 6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811, 6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930,

7101-7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441, 7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676, 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968, 7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151, 8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220, 8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297, 8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910, 8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275, 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446, 9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678, 9588-9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233, 10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993, 10971-11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323, 11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909, 11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-12531, 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742, 12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107, 14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815, 14541-14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399, 15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206, 16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-16439, 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920, 16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-17159, 17227-17254, 17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945, 17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712, 18662-18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888,

18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842, 19815-19875, 19860-19951, 19887-19951, 19970-19985, 19970-20054, 19999-20024, 20037-20061, 20087-20102, 20109-20153, 20087-20207, 20172-20212, 20356-20438, 20248-20437, 20248-20264, 20470-20508, 20481-20507, 20571-20623, 20571-20644, 20685-20700, 20706-21032, 20706-20772, 20781-20859, 20869-20984, 20990-21033, 21065-21102, 21065-21263, 21092-21632, 21276-21500, 21517-21632, 21989-22034, 22059-22087, или 22164-22209 из SEQ ID NO: 2, и где последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарной по отношению к SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 5. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную участку в пределах нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099, 6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275, 6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621, 6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811, 6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930, 7101-7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441, 7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676, 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968, 7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151, 8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220, 8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297,

8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910, 8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275, 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446, 9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678, 9588-9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233, 10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993, 10971-11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323, 11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909, 11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-12531, 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742, 12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107, 14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815, 14541-14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399, 15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206, 16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-16439, 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920, 16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-17159, 17227-17254, 17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945, 17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712, 18662-18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888, 18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842, 19815-19875, 19860-19951, 19887-19951, 19970-19985, 19970-20054, 19999-20024, 20037-20061, 20087-20102, 20109-20153, 20087-20207, 20172-20212, 20356-20438, 20248-20437,

20248-20264, 20470-20508, 20481-20507, 20571-20623, 20571-20644, 20685-20700, 20706-21032, 20706-20772, 20781-20859, 20869-20984, 20990-21033, 21065-21102, 21065-21263, 21092-21632, 21276-21500, 21517-21632, 21989-22034, 22059-22087, или 22164-22209 из SEQ ID NO: 2, и где указанный модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 6. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований, характеризующийся 100% комплементарностью по отношению к фрагменту равной длины из нуклеиновых оснований 1-46, 58-142, 1-142, 74-89, 154-197, 154-234, 200-232, 218-234, 240-345, 254-269, 354-746, 354-830, 519-534, 565-580, 603-628, 693-716, 734-750, 734-830, 749-828, 835-862, 835-957, 966-1044, 1017-1043, 1054-1106, 1055-1070, 1075-1169, 1074-1132, 1136-1169, 1175-1218, 1180-1217, 1250-1292, 1251-1279, 1296-1146, 1296-1448, 1308-1448, 1461-1481, 1461-1519, 1461-1647, 1461-1646, 1483-1535, 1538-1646, 1544-1561, 1597-1645, 1654-1685, 1654-1817, 1702-1817, 1705-1741, 1748-2211, 2174-2219, 2240-2272, 2244-2272, 2349-2370, 2350-2371, или 2378-2394 из SEQ ID NO: 1, и где последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарной по отношению к SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 7. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную участку в пределах нуклеиновых оснований 1-46, 58-142, 1-142, 74-89, 154-197, 154-234, 200-232, 218-234, 240-345, 254-269, 354-746, 354-830, 519-534, 565-580, 603-628, 693-716, 734-750, 734-830, 749-828, 835-862, 835-957, 966-1044, 1017-1043, 1054-1106, 1055-1070, 1075-1169, 1074-1132, 1136-1169, 1175-1218, 1180-1217, 1250-1292, 1251-1279, 1296-1146, 1296-1448, 1308-1448, 1461-1481, 1461-1519, 1461-1647, 1461-1646, 1483-1535, 1538-1646, 1544-1561, 1597-1645, 1654-1685, 1654-1817, 1702-1817, 1705-1741, 1748-2211, 2174-2219, 2240-2272, 2244-2272, 2349-2370, 2350-2371, или 2378-2394 из SEQ ID NO: 1, и где указанный модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 8. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 смежных нуклеиновых оснований, характеризующийся 100% комплементарностью по отношению к фрагменту равной длины из нуклеиновых оснований 3439-3454, 3552-3567, 3754-3769, 3963-3978, 4406-4421, 4123-4138, 4139-4154, 4991-5006, 5045-5060, 5662-5677, 6476-6491, 6478-6493, 17992-18007, 21138-21153, 21415-21430, 21442-21457, или 21597-21612 из SEQ ID NO: 2, и где последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарной по отношению к SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 9. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448, 1595, и 819.

Вариант осуществления 10. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448, 1595 и 819.

Вариант осуществления 11. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 1-6, где олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 2 по всей длине олигонуклеотида.

Вариант осуществления 12. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из по меньшей мере одной модифицированной межнуклеозидной связи, по меньшей мере одного модифицированного нуклеозида, содержащего модифицированный сахарный фрагмент, и по меньшей мере одного модифицированного нуклеозида, содержащего модифицированное нуклеиновое основание.

Вариант осуществления 13. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 12, где модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 14. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 12 или 13, где по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида является 2’-замещенным нуклеозидом или бициклическим нуклеозидом.

Вариант осуществления 15. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 14, где бициклический сахарный фрагмент в бициклическом нуклеозиде выбран из группы, состоящей из 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-(CH_2)$_2$-O-2' (ENA) и 4'-CH(CH_3)-O-2' (cEt).

Вариант осуществления 16. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 12-15, где модифицированный нуклеозид является 2’-O-метоксиэтилнуклеозидом.

Вариант осуществления 17. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 12-16, где модифицированное нуклеиновое основание является 5-метилцитозином.

Вариант осуществления 18. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

Вариант осуществления 19. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из пп. 1-18, где модифицированный сахарный фрагмент каждого нуклеозида каждого флангового сегмента выбран из 2’-O-Me-, 2’-MOE- и cEt-сахарных фрагментов.

Вариант осуществления 20. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из пп. 1-19, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 21. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из пп. 1-20, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 22. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид 5’-концевого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом сахарные фрагменты нуклеозидов 3’-концевого флангового сегмента предусматривают 5’-cEt-cEt-cEt-MOE-3’; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 23. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид 5’-концевого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждый сахарный фрагмент в нуклеозидах 3’-концевого флангового сегмента выбран из cEt- и 2’-MOE-сахарных фрагментов; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 24. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом гэп-сегмент в направлении от 5’- к 3’-концу состоит из одного дезоксинуклеозида, одного 2'-O-метилнуклеозида и восьми дезоксинуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 25. Вариант осуществления 24. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом нуклеозиды гэп-сегмента выбраны из дезоксинуклеозидов, cEt-нуклеозидов и 2’-MOE-нуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 26. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где соединение является однонитевым.

Вариант осуществления 27. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где модифицированный олигонуклеотид является гибридизированным со вторым олигонуклеотидом с образованием двунитевого антисмыслового соединения.

Вариант осуществления 28. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где по меньшей мере один из нуклеотидов в модифицированном олигонуклеотиде является рибонуклеотидом.

Вариант осуществления 29. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где по меньшей мере один из нуклеотидов в модифицированном олигонуклеотиде является дезоксирибонуклеотидом.

Вариант осуществления 30. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 31. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-30, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 32. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-30, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 33. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448, 1595 и 819, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

Вариант осуществления 34. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448 и 1595, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; при этом 5'-концевой фланговый сегмент и 3'-концевой фланговый сегмент содержат cEt-сахара; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 35. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 819, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид 5’-концевого флангового сегмента содержит cEt-сахар; при этом сахарные остатки в нуклеозидах 3’-концевого флангового сегмента предусматривают 5’-cEt-cEt-cEt-MOE-3’; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 36. В определенных вариантах осуществления предусмотрен модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1595, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом гэп-сегмент в направлении от 5’- к 3’-концу состоит из одного дезоксинуклеозида, одного 2'-O-метилнуклеозида и восьми дезоксинуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов содержит cEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 37. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащее конъюгированную группу.

Вариант осуществления 38. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 37, где конъюгированная группа содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 GalNAc-лиганда.

Вариант осуществления 39. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 37 или варианту

осуществления 38, где конъюгированная группа содержит конъюгирующий линкер, состоящий из одинарной связи.

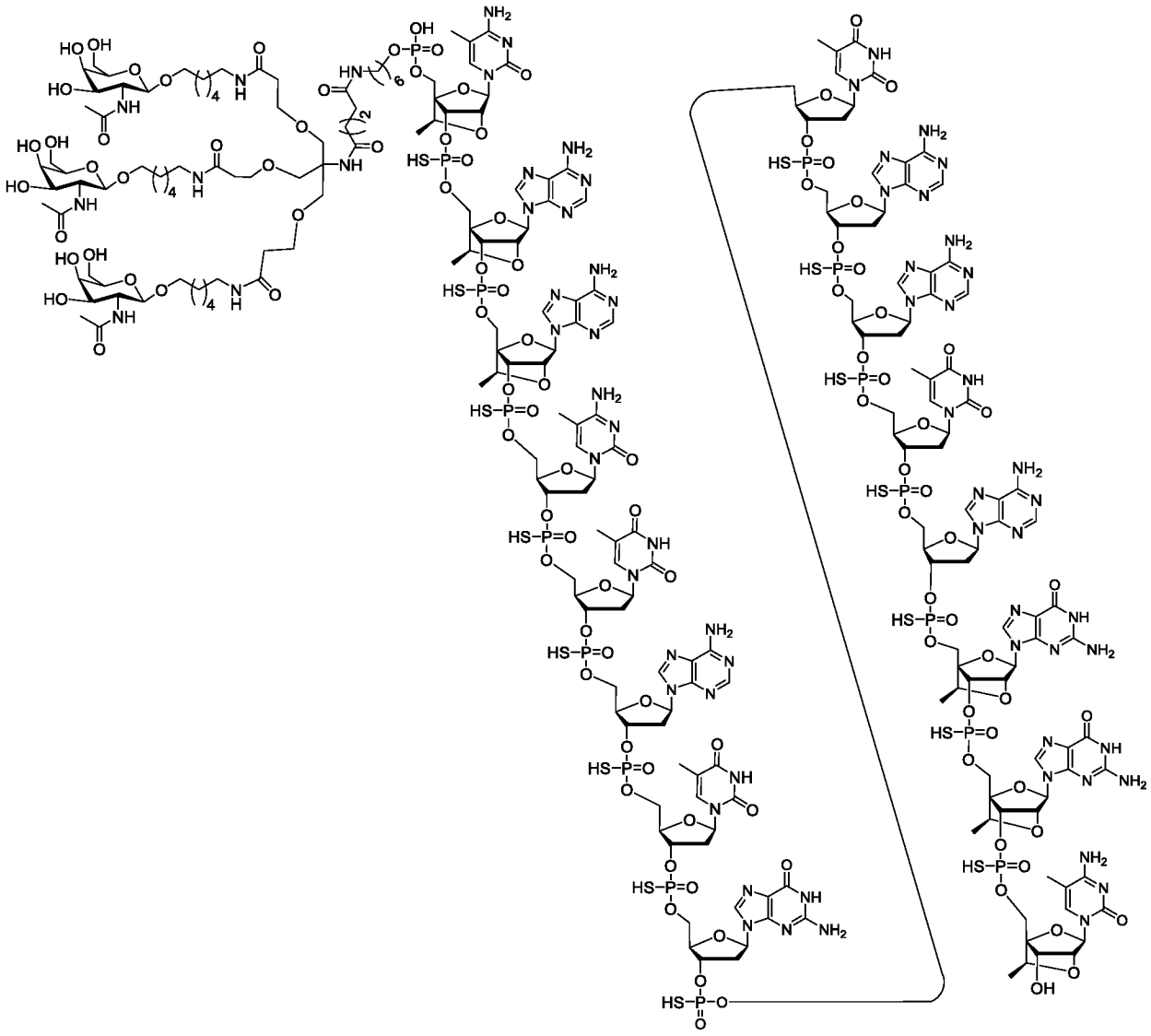
Вариант осуществления 40. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 37-39, где конъюгированная группа содержит расщепляемый линкер.

Вариант осуществления 41. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 37-40, где конъюгированная группа содержит конъюгирующий линкер, содержащий 1-3 линкерных нуклеозида.

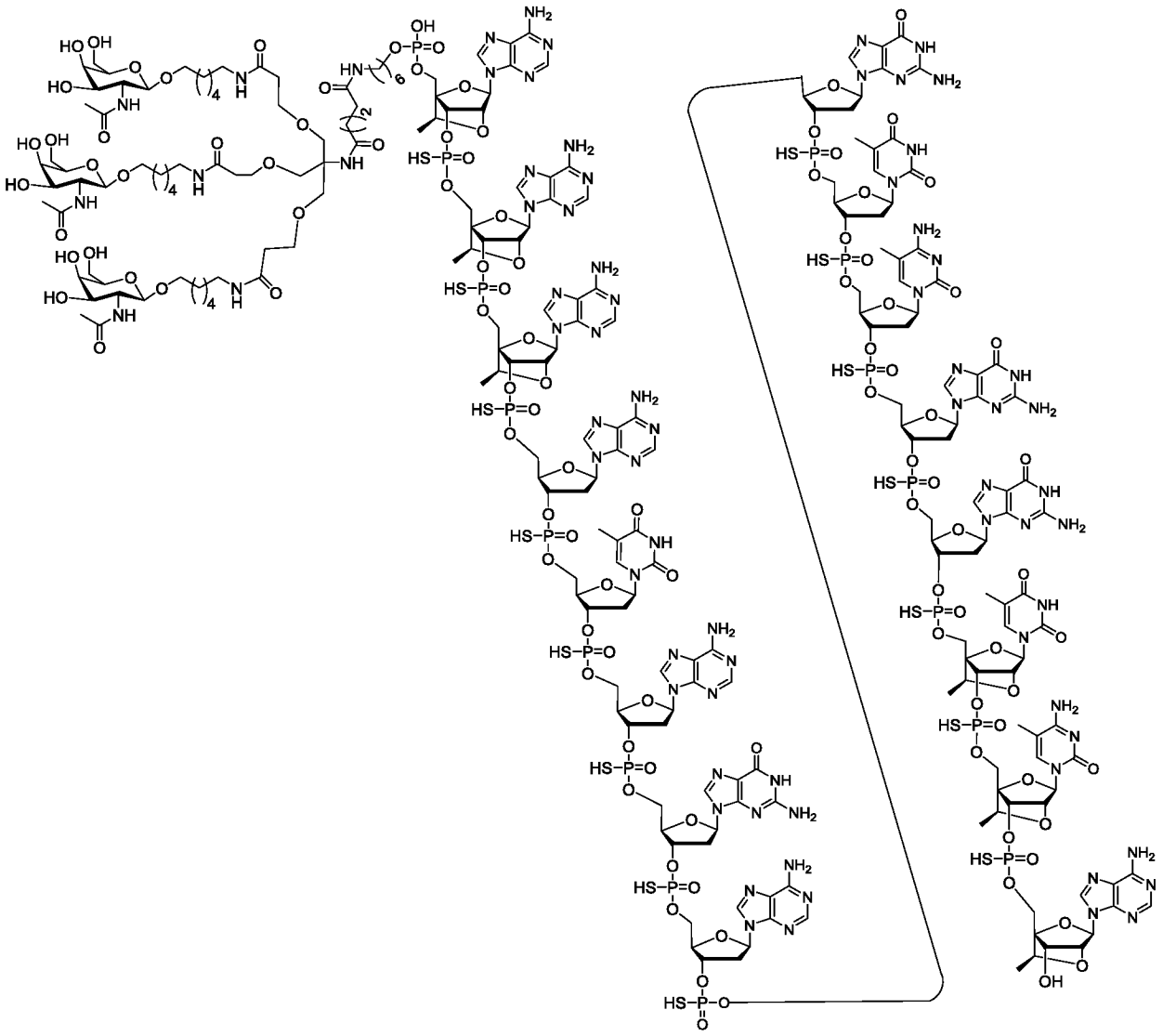
Вариант осуществления 42. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 37-41, где конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5’-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 42. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 37-41, где конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3’-конце модифицированного олигонуклеотида.

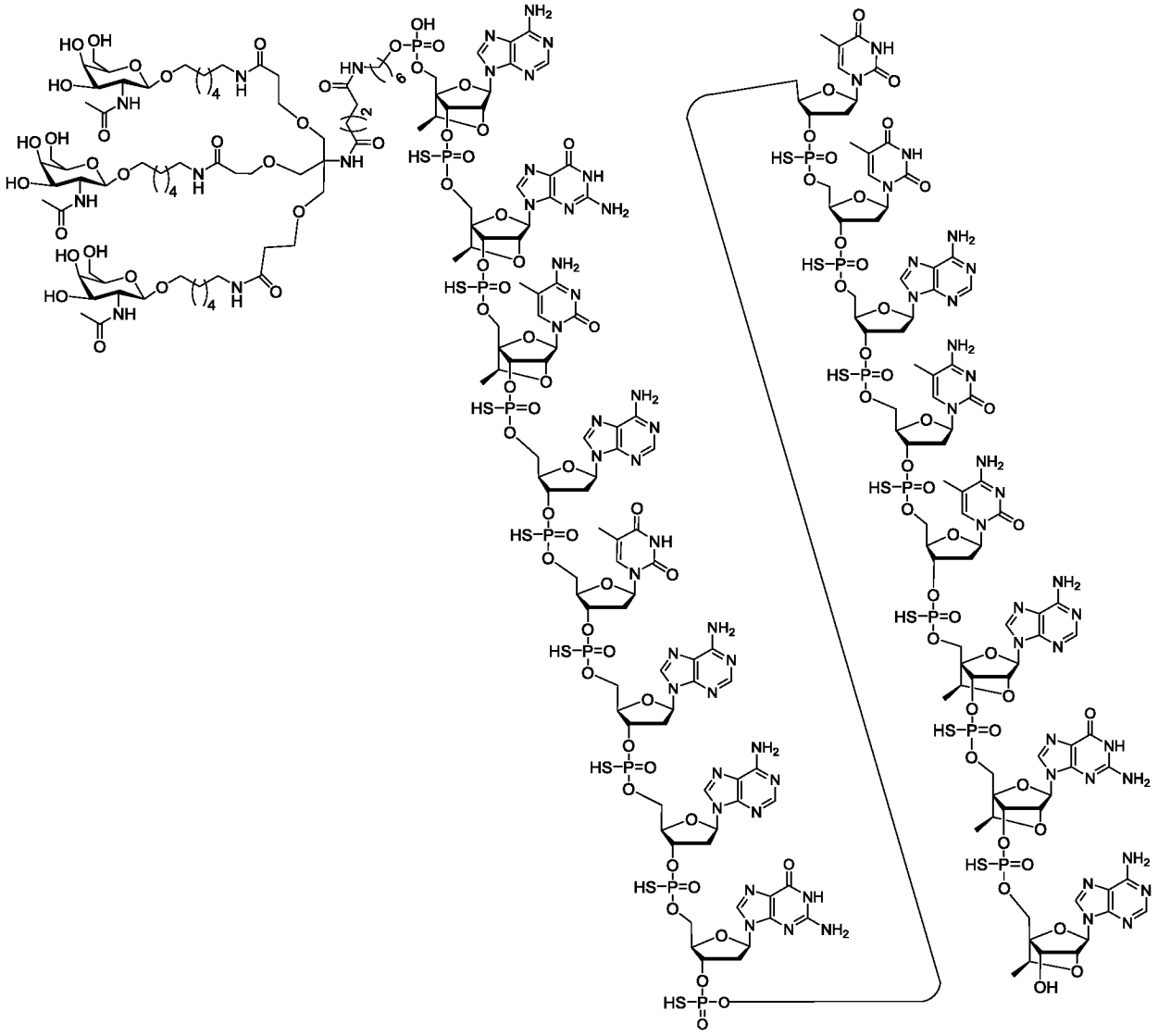
Вариант осуществления 43. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



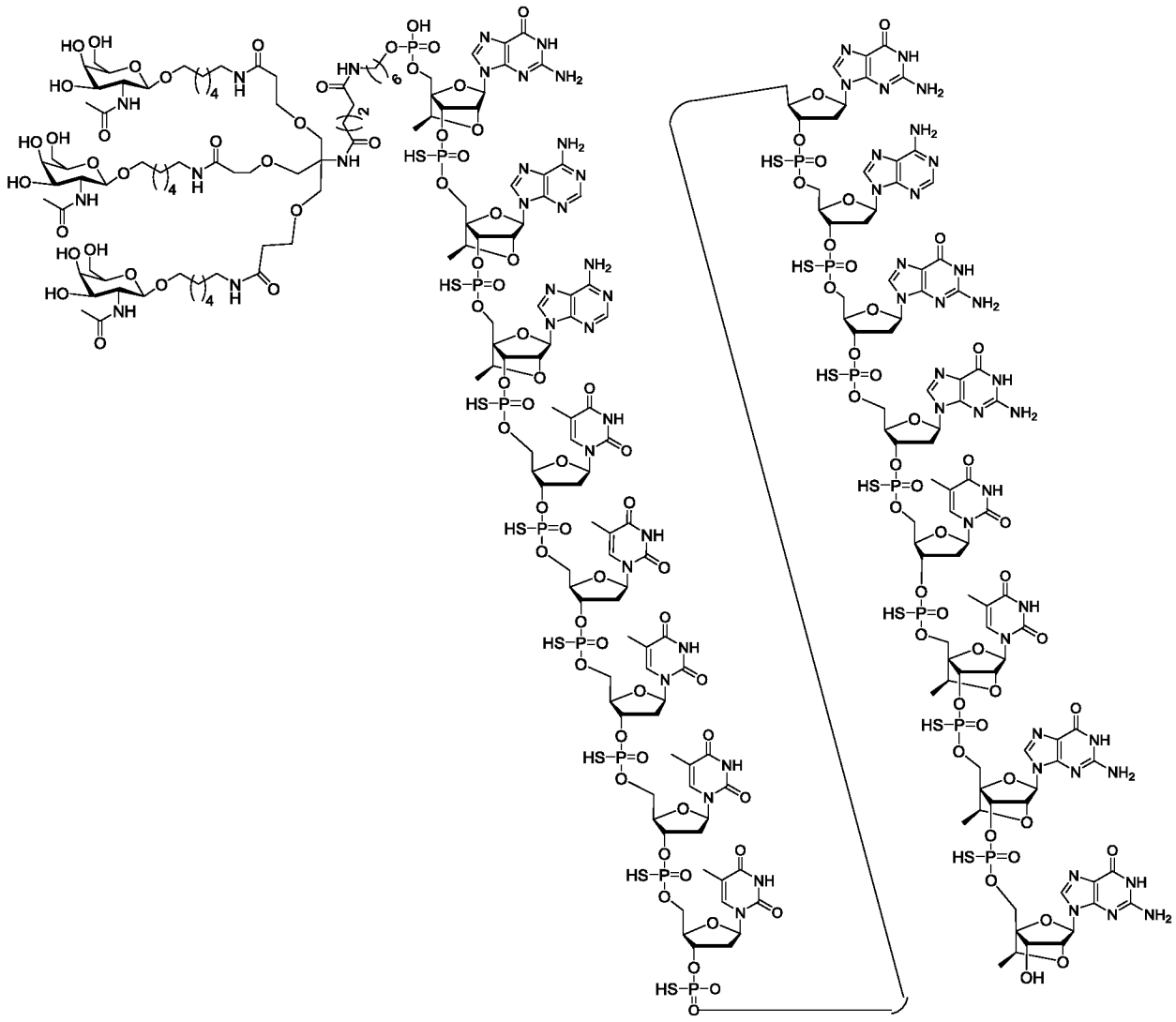
Вариант осуществления 44. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



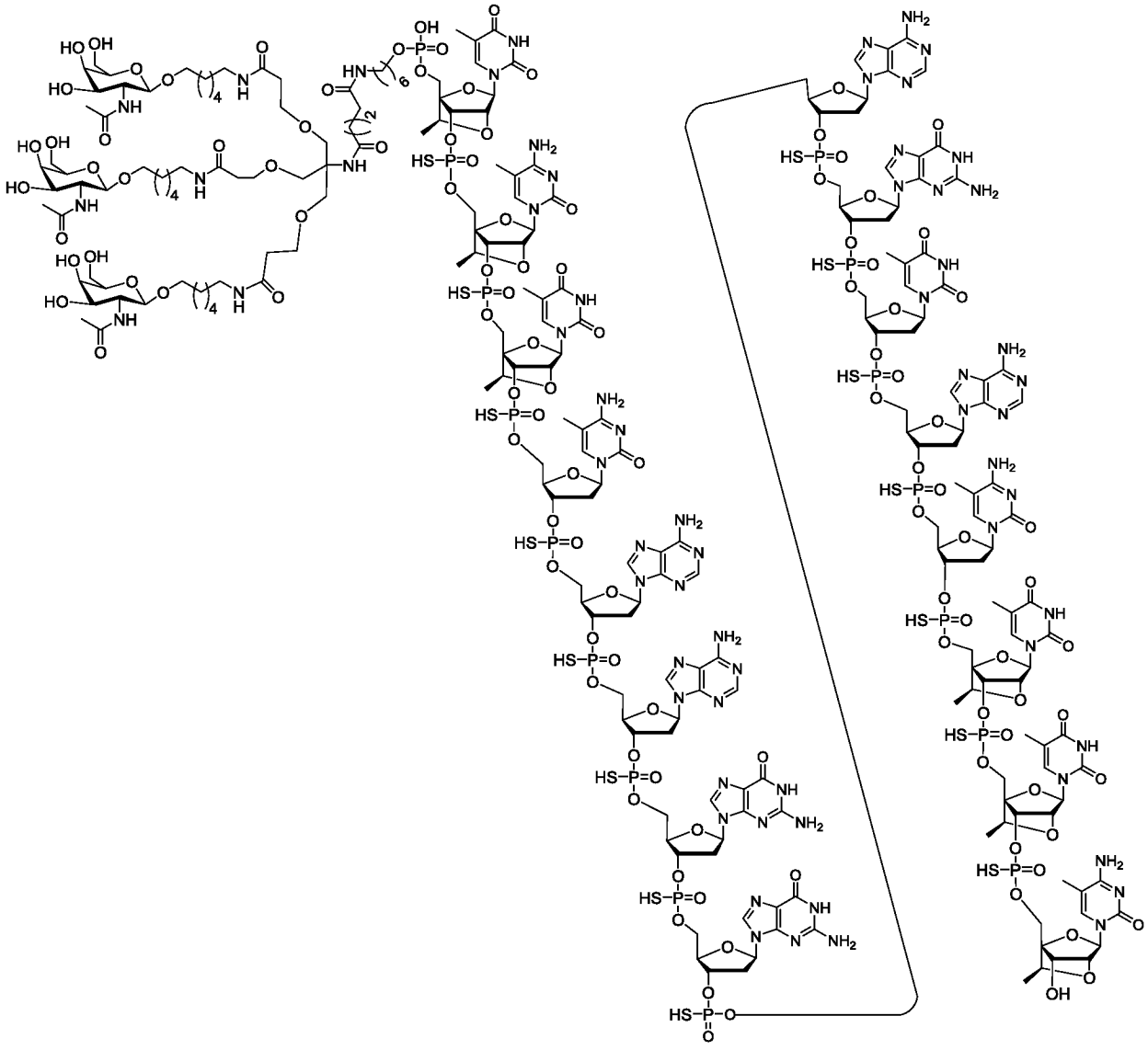
Вариант осуществления 45. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



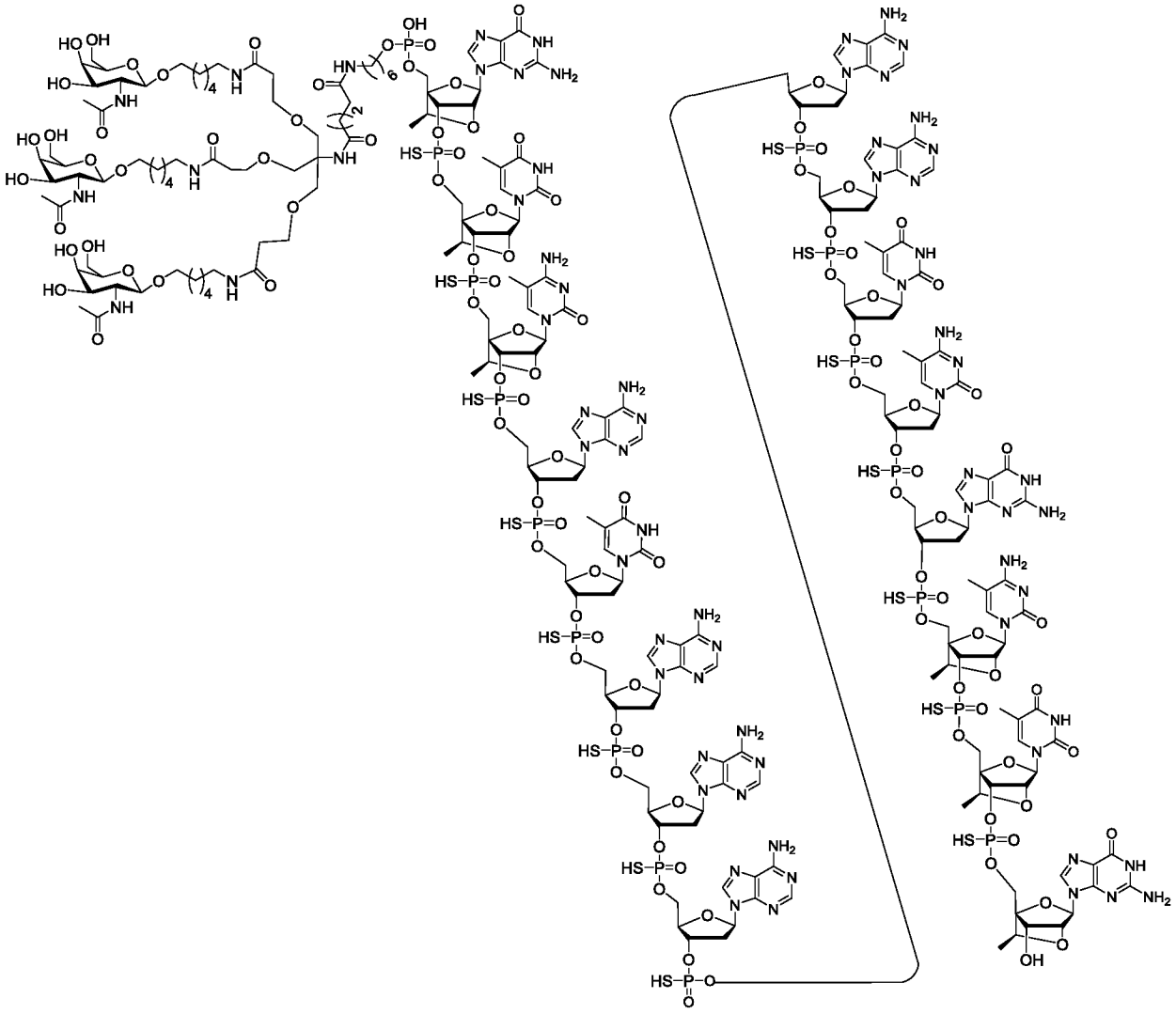
Вариант осуществления 46. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



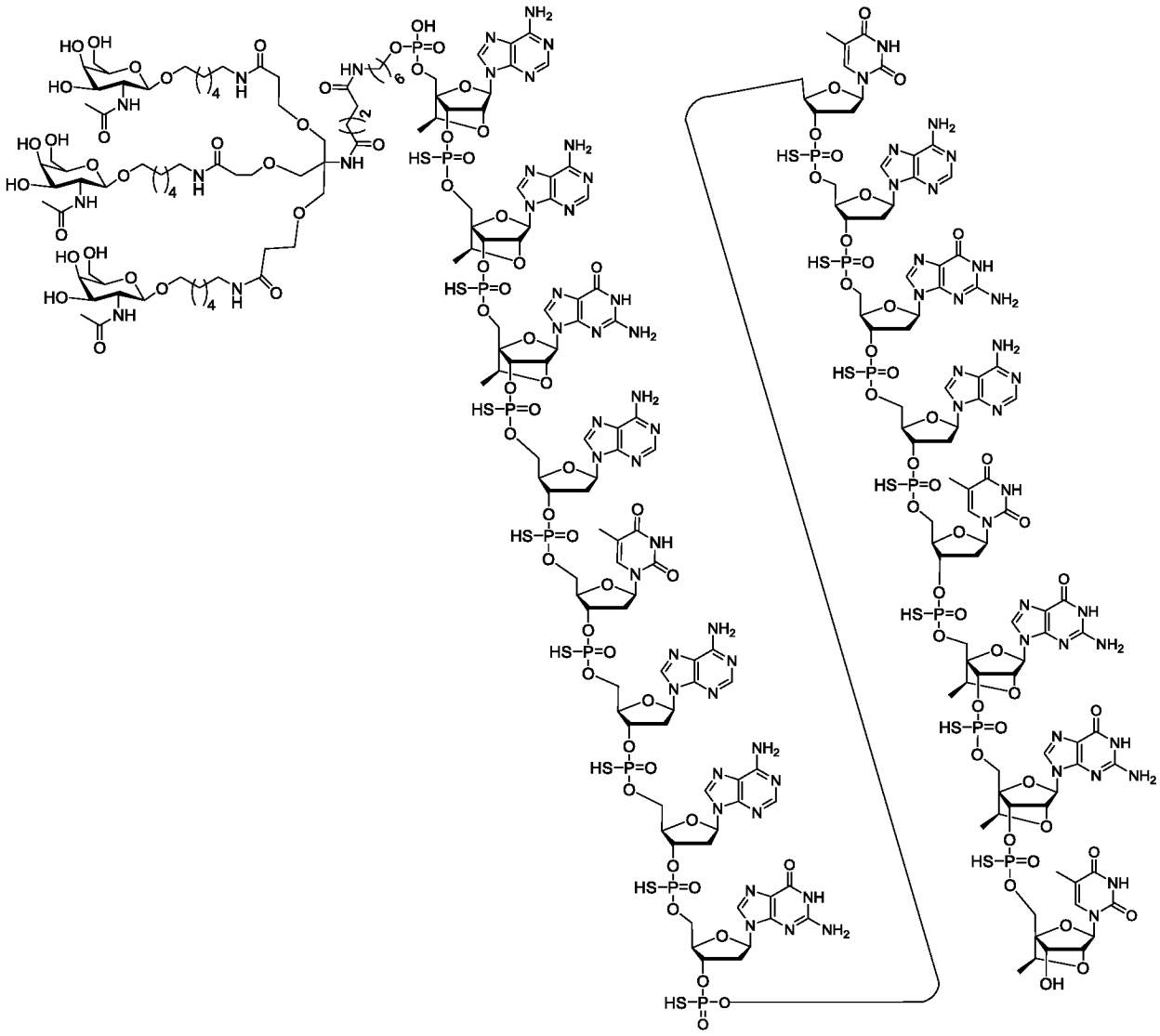
Вариант осуществления 47. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



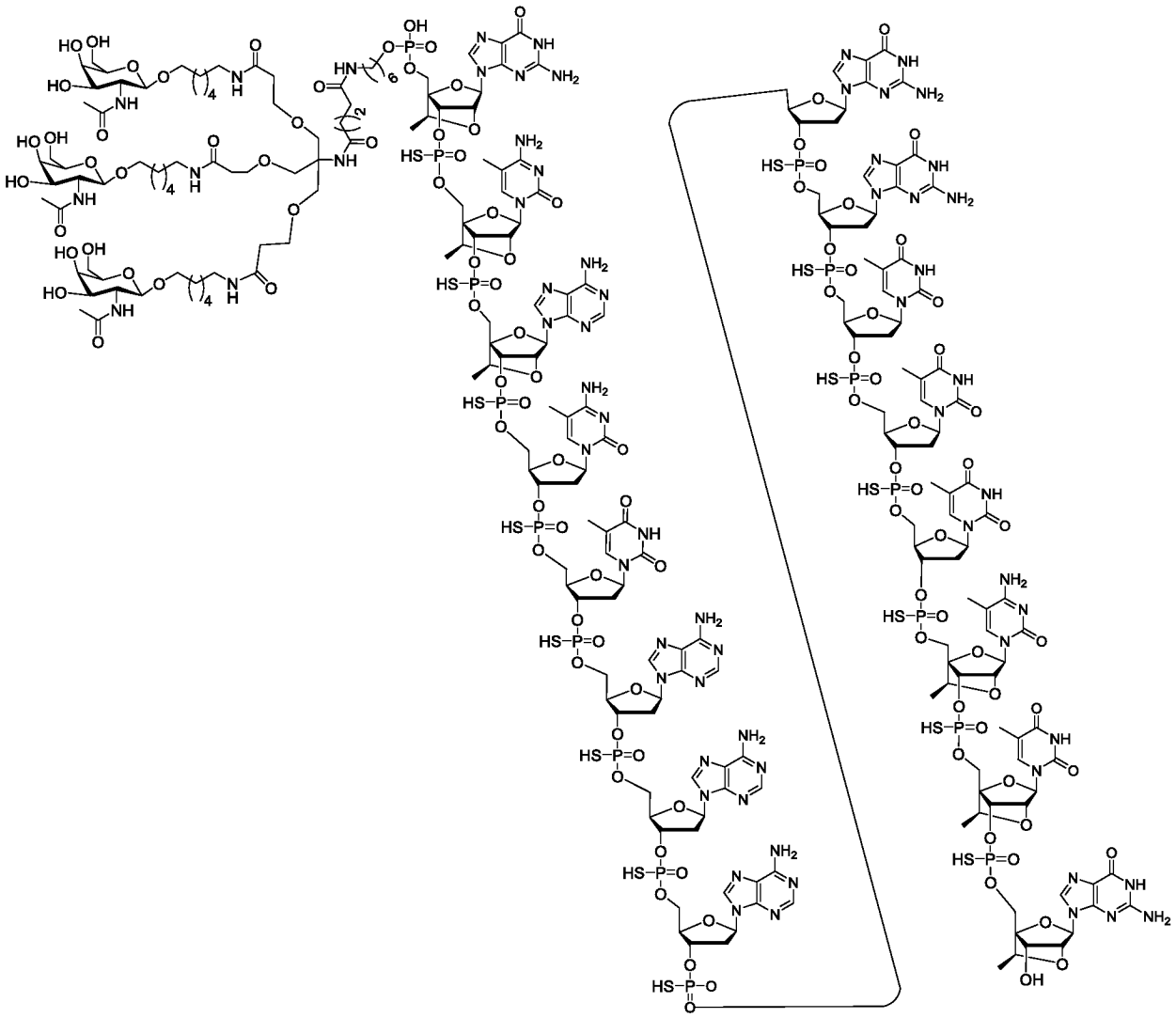
Вариант осуществления 48. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



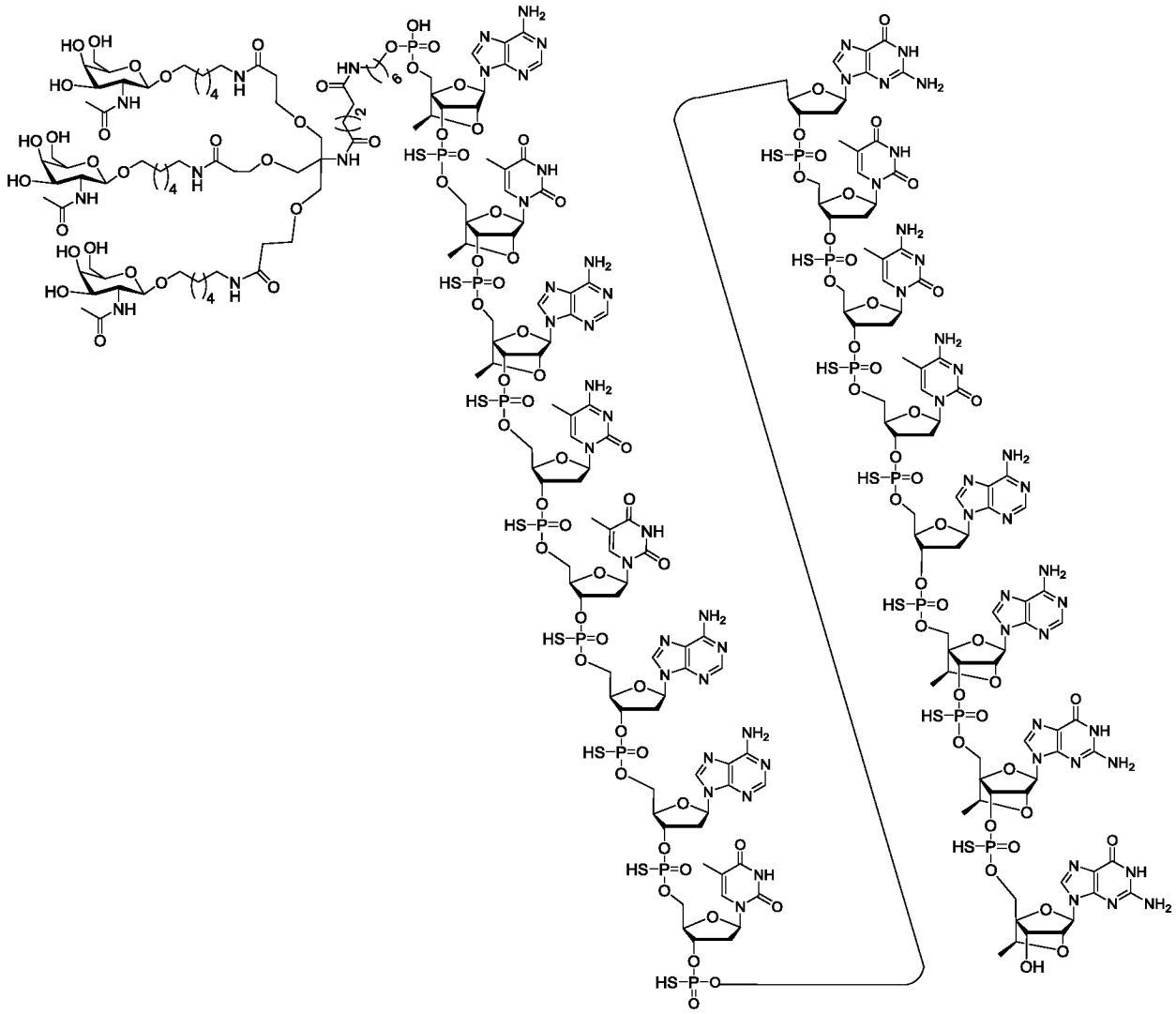
Вариант осуществления 49. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



Вариант осуществления 50. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:

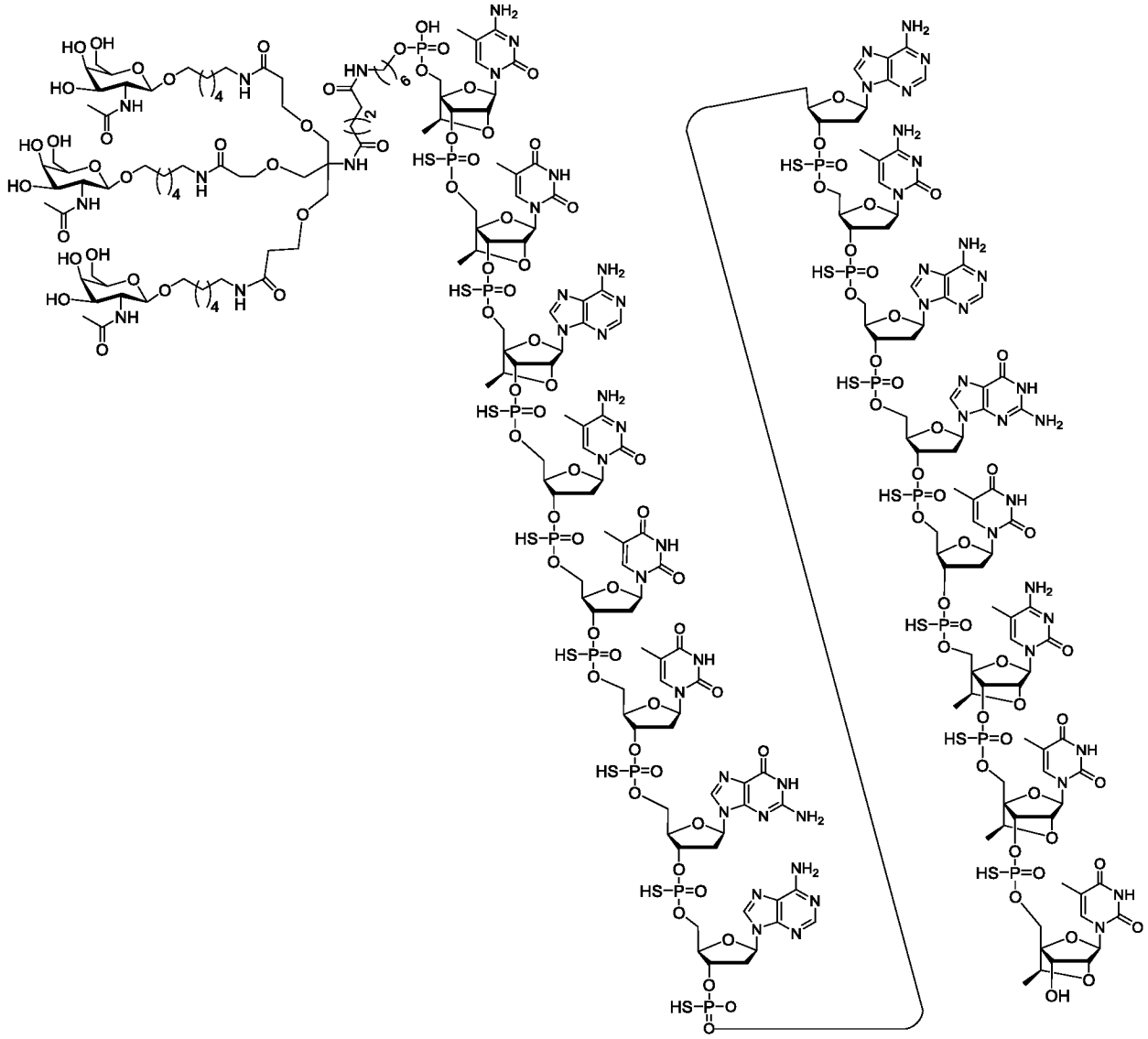


Вариант осуществления 51. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:

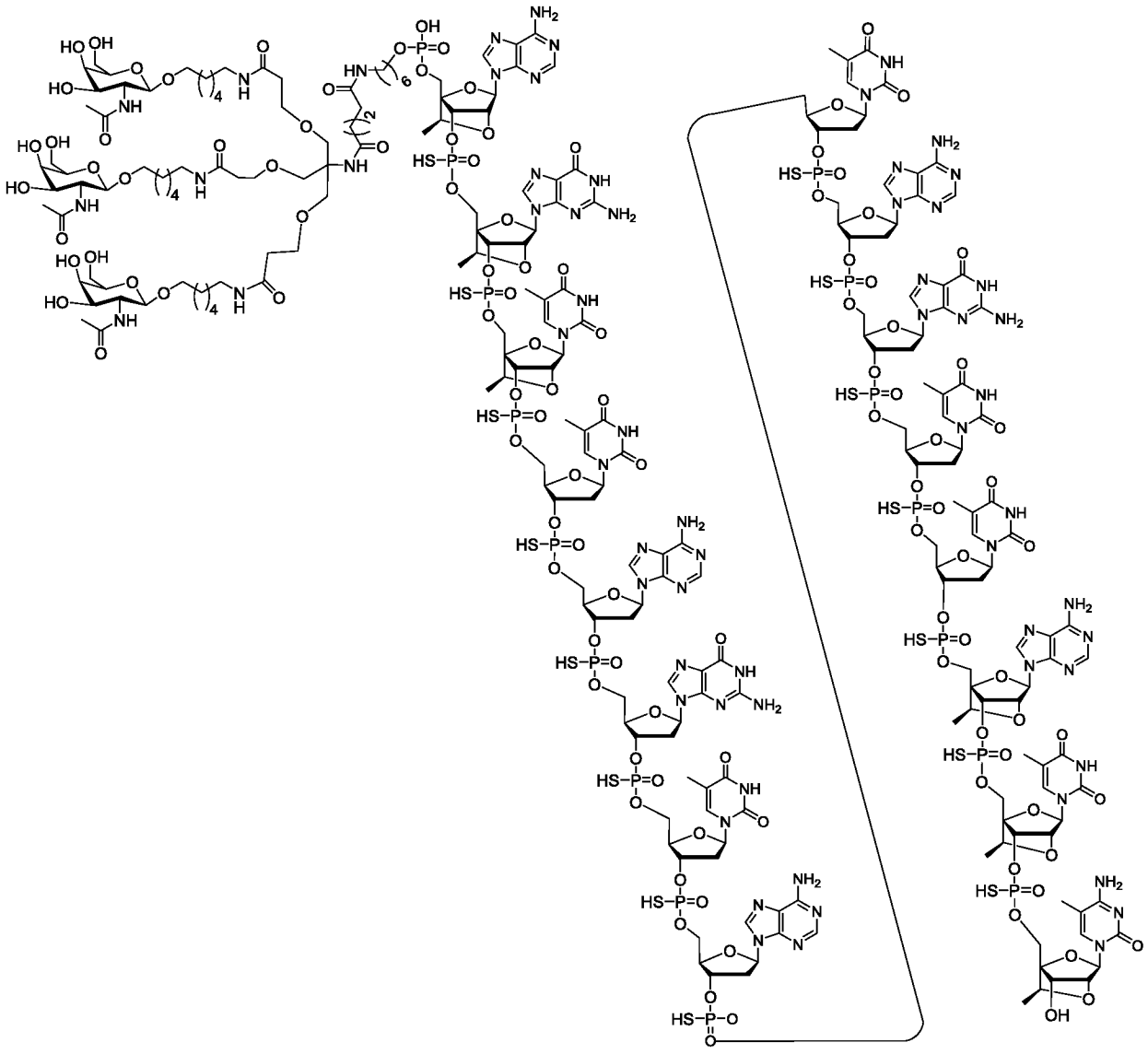


5

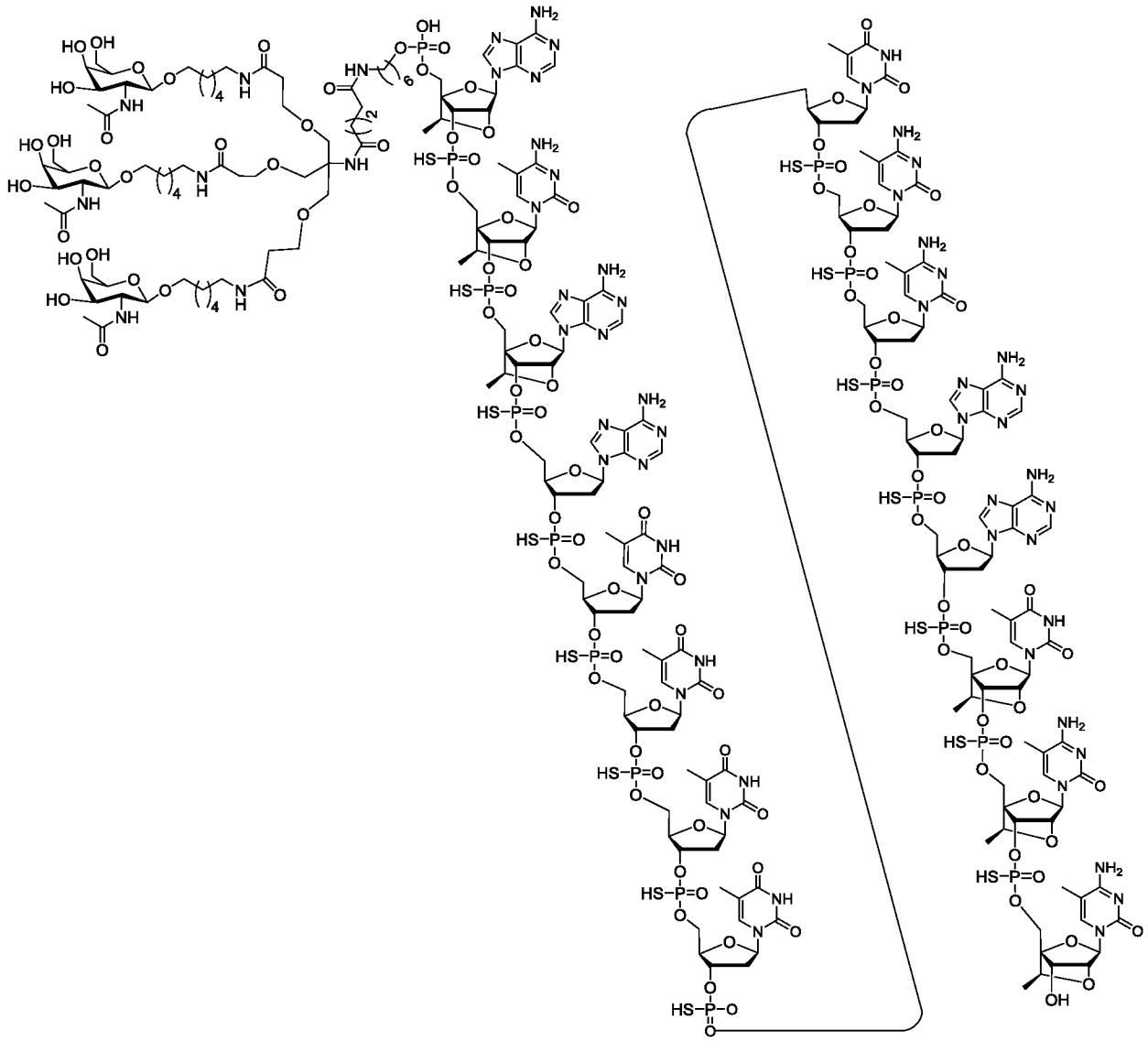
Вариант осуществления 52. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



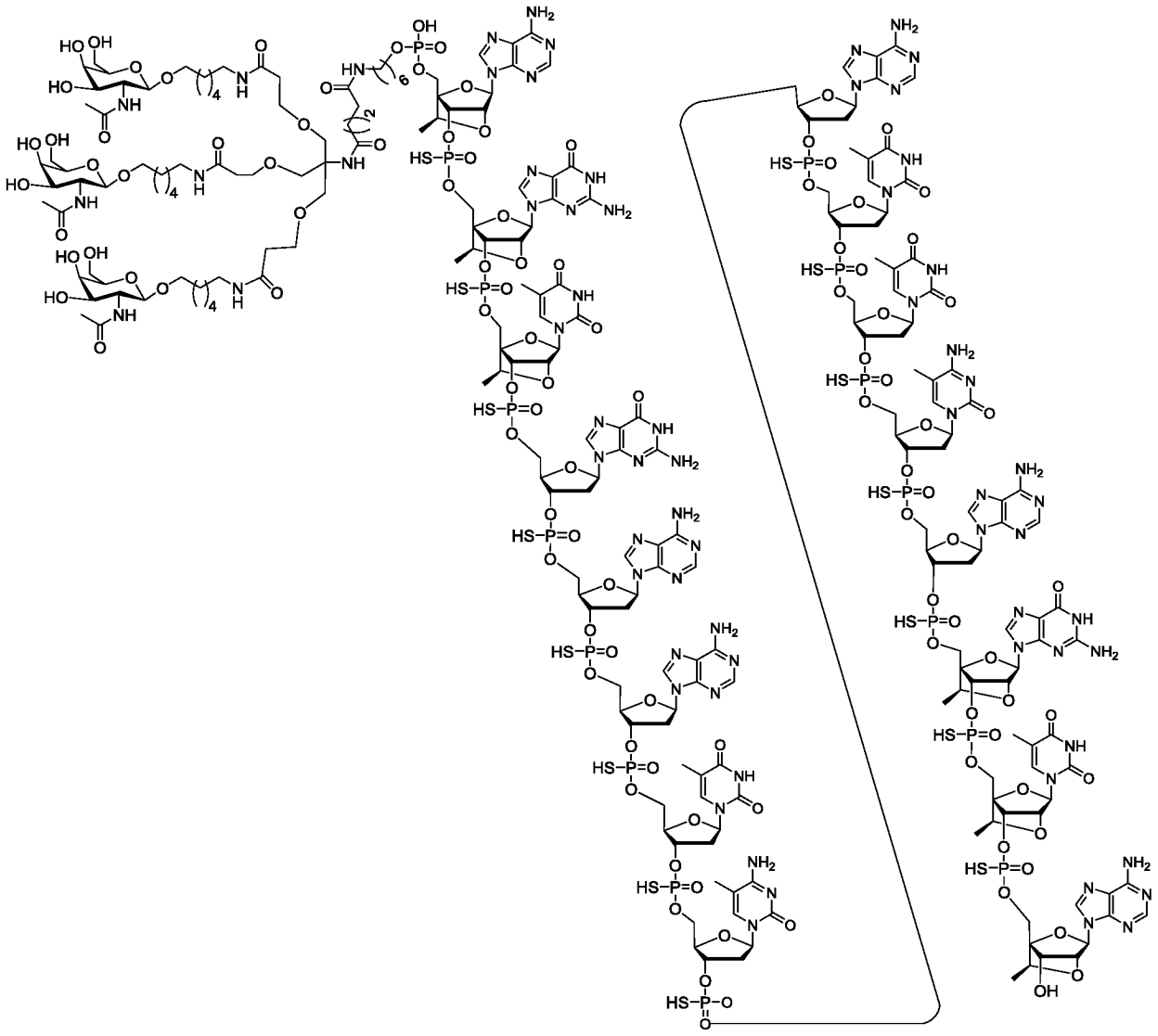
Вариант осуществления 53. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



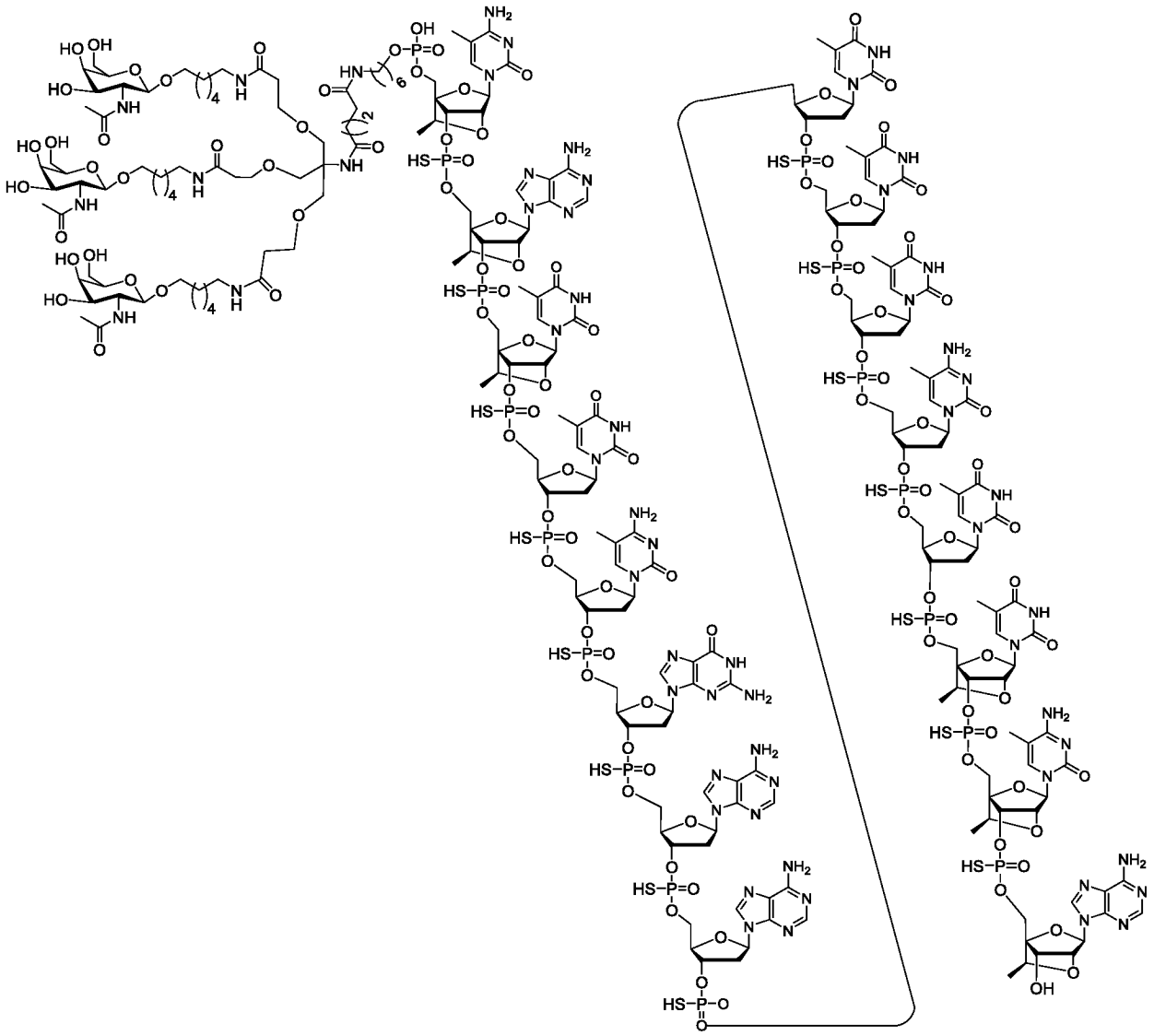
Вариант осуществления 54. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



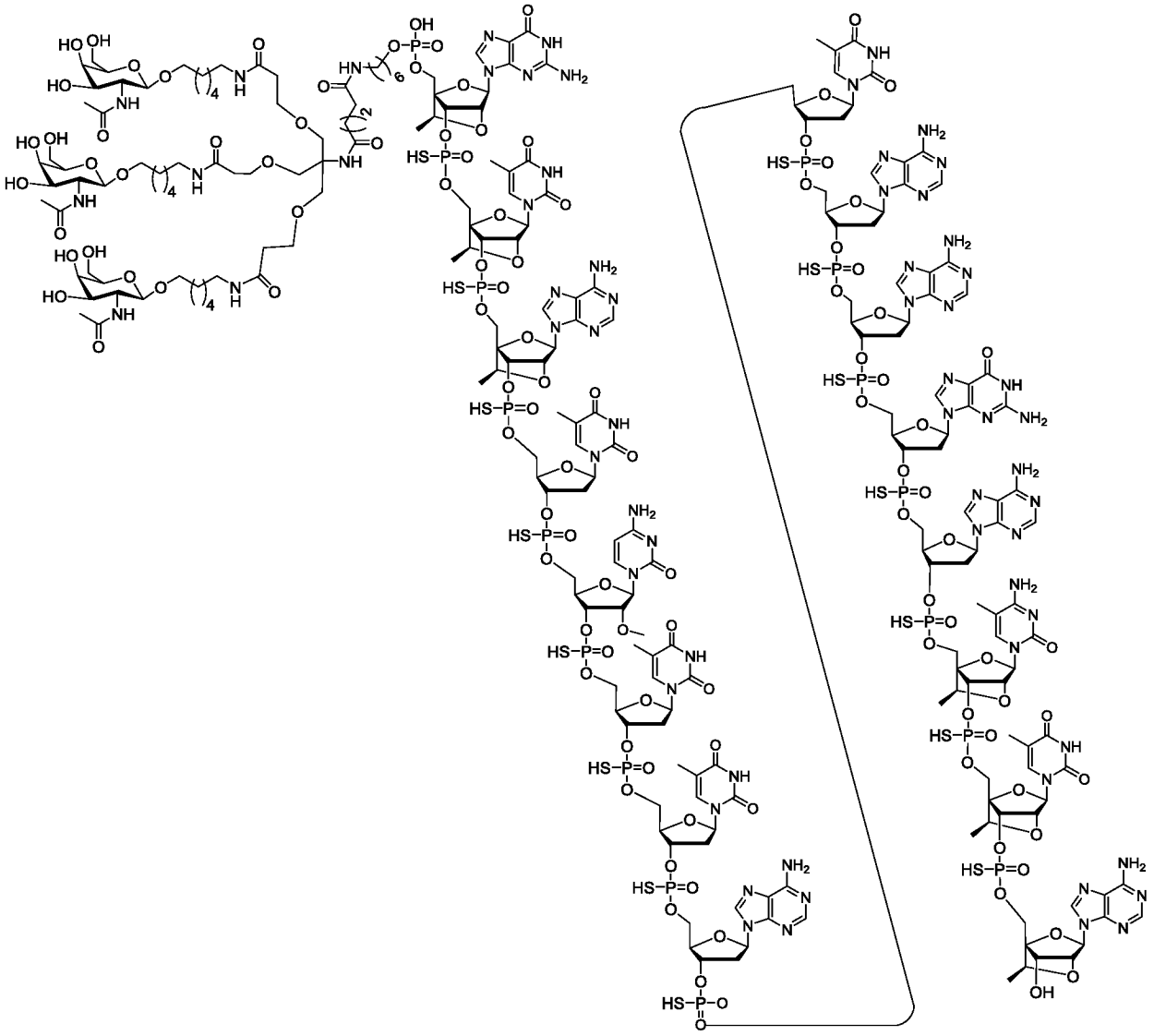
Вариант осуществления 55. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



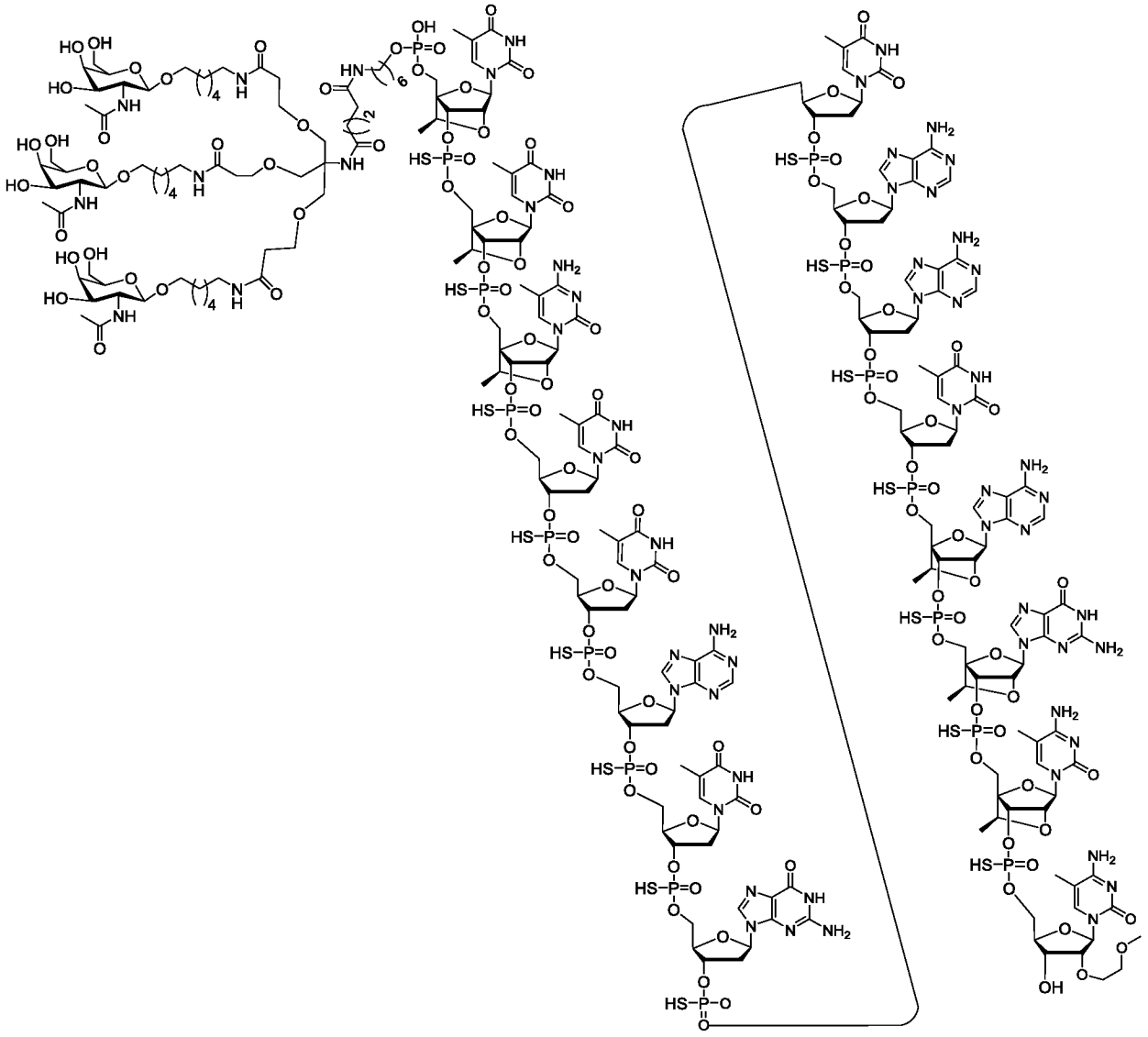
Вариант осуществления 56. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



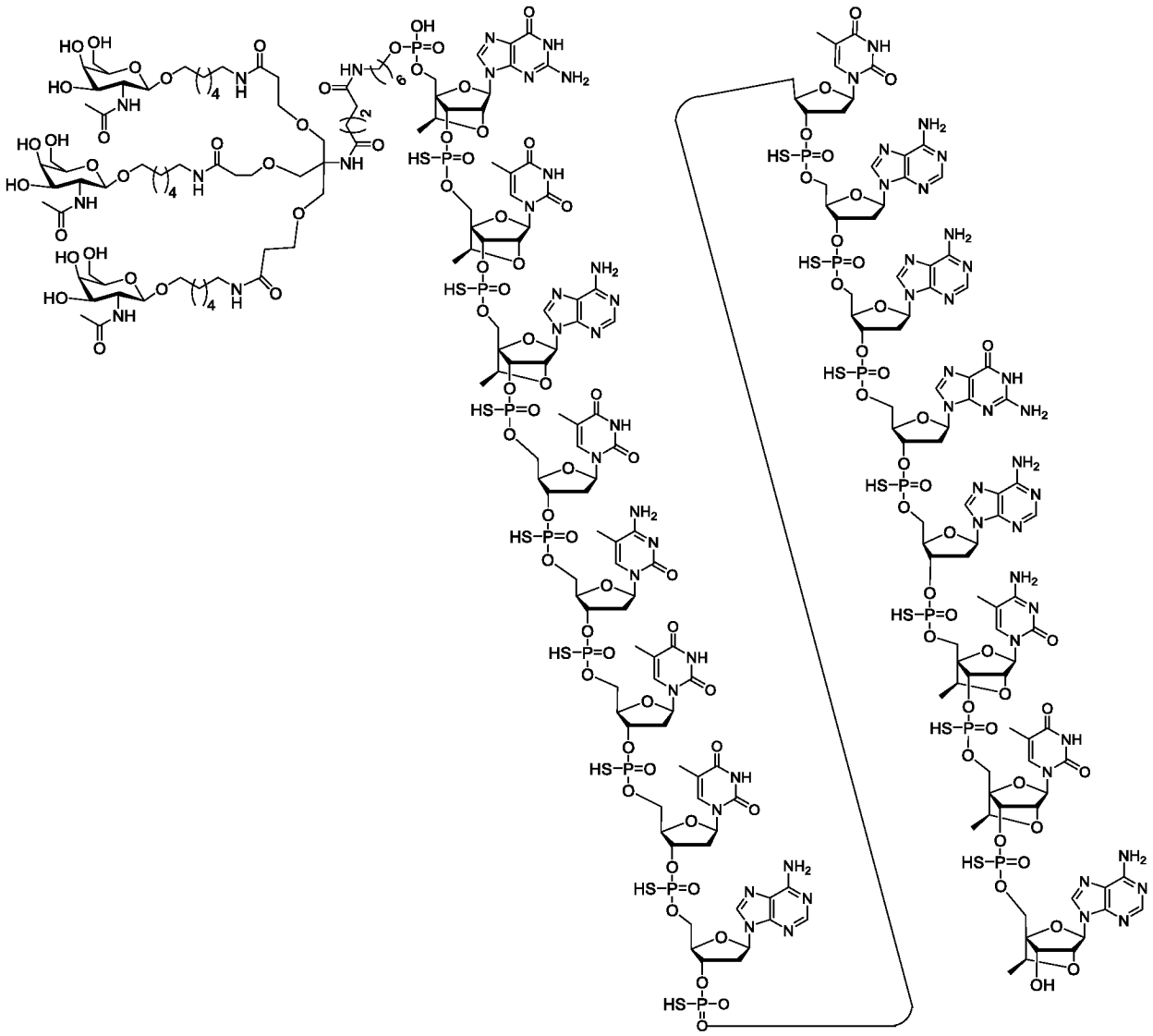
Вариант осуществления 57. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



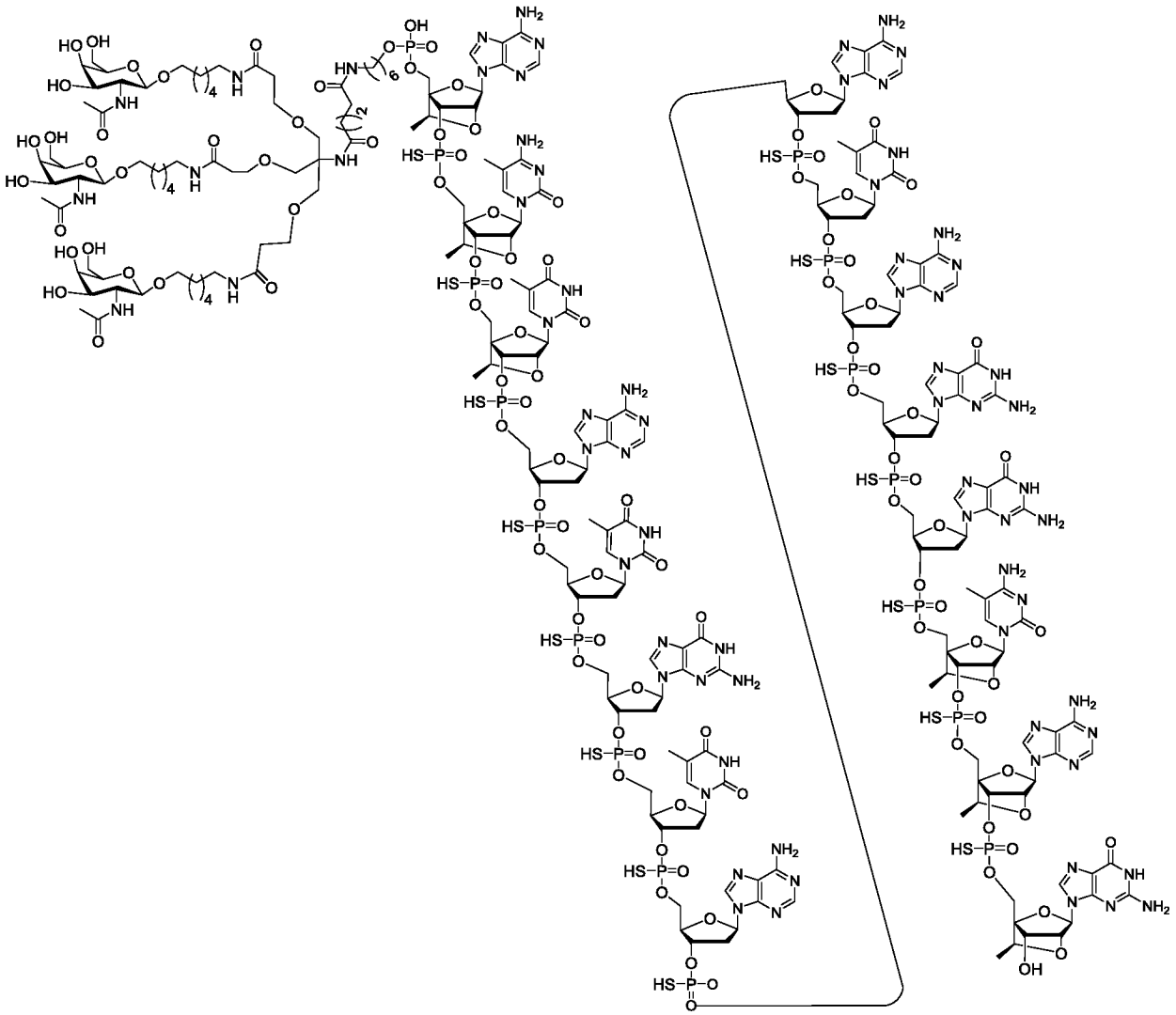
Вариант осуществления 58. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



Вариант осуществления 59. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



Вариант осуществления 60. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль:



Вариант осуществления 61. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 43-60, где представляет собой натриевую соль.

Вариант осуществления 62. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 43-60, где соединение представляет собой калиевую соль.

Вариант осуществления 63. В определенных вариантах осуществления предусмотрена хирально обогащенная совокупность соединений согласно любому из вариантов осуществления 1-62, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфотиоатную межнуклеозидную связь, характеризующуюся конкретной стереохимической конфигурацией.

Вариант осуществления 64. В определенных вариантах осуществления предусмотрена хирально обогащенная совокупность согласно варианту осуществления 63, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфотиоатную межнуклеозидную связь, характеризующуюся (Sp)-конфигурацией.

Вариант осуществления 65. В определенных вариантах осуществления предусмотрена хирально обогащенная совокупность соединений согласно варианту осуществления 63 или варианту осуществления 64, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфотиоатную межнуклеозидную связь, характеризующуюся (Rp)-конфигурацией.

Вариант осуществления 66. В определенных вариантах осуществления предусмотрена хирально обогащенная совокупность согласно п. 63, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся конкретной независимо выбранной стереохимической конфигурацией при каждой фосфотиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 67. В определенных вариантах осуществления предусмотрена хирально обогащенная совокупность согласно варианту осуществления 66, где совокупность обогащена олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся (*Sp*)-конфигурацией при каждой фосфотиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 68. В определенных вариантах осуществления предусмотрена хирально обогащенная совокупность согласно варианту осуществления 66, где совокупность обогащена олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся (*Rp*)-конфигурацией при каждой фосфотиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 69. В определенных вариантах осуществления предусмотрена хирально обогащенная совокупность согласно варианту осуществления 63 или 66, где совокупность обогащена олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся по меньшей мере 3 смежными фосфотиоатными межнуклеозидными связями, находящимися в конфигурациях *Sp-Sp-Rp* в направлении от 5’- к 3’-концу.

Вариант осуществления 70. В определенных вариантах осуществления предусмотрена совокупность соединений, содержащих модифицированный

олигонуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 69, где все фосфотиоатные межнуклеозидные связи в модифицированном олигонуклеотиде являются стереослучайными.

Вариант осуществления 71. В определенных вариантах осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-70 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 72. В определенных вариантах осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение согласно любому предыдущему варианту осуществления, для применения в терапии.

Вариант осуществления 73. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13, у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения, комплементарного по отношению к HSD17B13, за счет чего осуществляется лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности проявлений заболевания.

Вариант осуществления 74. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ введения индивидууму соединения согласно вариантам осуществления 1-70 или композиции согласно варианту осуществления 71 или варианту осуществления 72.

Вариант осуществления 75. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно вариантам осуществления 73 или 74, где у индивидуума имеются заболевание печени, NAFLD, NASH, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

Вариант осуществления 76. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления 73 или варианту осуществления 74, где соединение является антисмысловым соединением.

Вариант осуществления 77. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 73-76, где введение соединения обеспечивает уменьшение интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума.

Вариант осуществления 78. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ подавления экспрессии HSD17B13 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, за счет чего осуществляется подавление экспрессии HSD17B13 в клетке.

Вариант осуществления 79. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления 78, где клетка находится в печени индивидуума.

Вариант осуществления 80. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления 79, где у индивидуума имеются заболевание печени, NAFLD, NASH, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.

Вариант осуществления 81. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ уменьшения интенсивности проявлений, снижения выраженности или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, за счет чего осуществляется снижения выраженности или подавление повреждения печени, стеатоза печени, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума.

Вариант осуществления 82. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления 81, где у индивидуума имеются заболевание печени, NAFLD, NASH, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.

Вариант осуществления 83. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 78-82, где соединение является антисмысловым соединением.

Вариант осуществления 84. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 78-83, где соединение представлено соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-70 или композицией согласно варианту осуществления 71 или варианту осуществления 72.

Вариант осуществления 85. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно варианту осуществления 83 или варианту осуществления 84, где соединение или композицию вводят парентерально.

Вариант осуществления 86. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13.

Вариант осуществления 87. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение согласно варианту осуществления 86, где заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

Вариант осуществления 88. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение согласно вариантам осуществления 86 или 87, где соединение является антисмысловым соединением.

Вариант осуществления 89. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение согласно любому из вариантов осуществления 86-88, где соединение представлено соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-70 или композицией согласно варианту осуществления 71 или варианту осуществления 72.

Вариант осуществления 90. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13.

Вариант осуществления 91. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение согласно варианту осуществления 90, где заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV,

хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

Вариант осуществления 92. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение согласно вариантам осуществления 90 или 91, где соединение является антисмысловым соединением.

Вариант осуществления 93. В определенных вариантах осуществления предусмотрено применение согласно любому из вариантов осуществления 90-92, где соединение представлено соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-70 или композицией согласно варианту осуществления 71 или варианту осуществления 72.

Некоторые показания

Некоторые варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, относятся к способам подавления экспрессииHSD17B13, которые могут быть применимыми для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13, у индивидуума путем введения соединения, которое нацеливается на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение может представлять собой специфичный ингибитор HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение, олигомерное соединение или олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13.

Примеры заболеваний, ассоциированных с HSD17B13, поддающихся лечению, предупреждению и/или уменьшению интенсивности их проявлений посредством способов, предусмотренных в данном документе, включают заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. Некоторые соединения, предусмотренные в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые обеспечивают снижение повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у животного.

В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13, у индивидуума включает введение индивидууму соединения, содержащего специфичный

ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности проявлений заболевания. В определенных вариантах осуществления у индивидуума идентифицировано наличие заболевания, ассоциированного с HSD17B13, или наличие риска его развития. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени, профилактику или предупреждение таковых у животного

В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у животного включает введение индивидууму соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение,

нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени, профилактику или предупреждение таковых. В определенных вариантах осуществления у индивидуума идентифицировано наличие заболевания, ассоциированного с HSD17B13, или наличие риска его развития.

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии HSD17B13 у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с HSD17B13, или который подвержен риску его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется подавление экспрессии HSD17B13 у индивидуума. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает подавление экспрессии HSD17B13 в печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеются заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития. В определенных

вариантах осуществления у индивидуума имеются повреждение печени, стеатоз, фиброз печени, цирроз, повышенные уровни аминотрансфераз или накопление жира в печени, или он подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени, профилактику или предупреждение таковых.

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии HSD17B13 в клетке включает приведение клетки в контакт с соединением, содержащим специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется подавление экспрессии HSD17B13 в клетке. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой гепатоцит. В определенных вариантах осуществления клетка находится в печени. В определенных вариантах осуществления клетка находится в печени индивидуума, у которого имеются повреждение печени, стеатоз, фиброз печени, цирроз, повышенные уровни аминотрансфераз или накопление жира в печени, или который подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных

вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В определенных вариантах осуществления способ снижения выраженности или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с HSD17B13, или который подвержен риску его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется снижение выраженности или подавление повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеются заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит

модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления у индивидуума идентифицировано наличие заболевания, ассоциированного с HSD17B13, или наличие риска его развития.

Определенные варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфичный ингибитор HSD17B13, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с HSD17B13. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или

олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение вводят индивидууму парентерально.

Некоторые варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфичный ингибитор HSD17B13, для применения для снижения выраженности или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или который подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

Некоторые варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, для изготовления или получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13. Некоторые варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах

осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

Некоторые варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, для изготовления или получения лекарственного препарата для снижения выраженности или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с HSD17B13, или который подвержен риску его развития. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор HSD17B13,

для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединение может быть нацеленным на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, например, модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, 10-30 связанных нуклеозидов, 12-30 связанных нуклеозидов или 20 связанных нуклеозидов, или состоит из него. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под SEQ ID NO: 1-4. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание. В определенных

вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар, а модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно прилегая к ним, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар..

В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30, 15-30, 15-25, 15-24, 16-24, 17-24, 18-24, 19-24, 20-24, 19-22, 20-22, 16-20 или 16-20 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под SEQ ID NO: 1-4.

В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединение содержит или состоит из модифицированного олигонуклеотида, состоящего из 16-30 связанных нуклеозидов и имеющего последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 8-2896, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных 2'-дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов.

В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединение можно вводить парентерально. Например, в некоторых вариантах осуществления

соединение можно вводить посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутричерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

Некоторые соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут представлять собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловое соединение содержит олигомерное соединение или состоит из него. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение содержит модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит модифицированный олигонуклеотид или состоит из него. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединение или антисмысловое соединение является однонитевым. Такое однонитевое соединение или антисмысловое соединение содержит олигомерное соединение или состоит из него. В определенных вариантах осуществления такое олигомерное соединение содержит олигонуклеотид и необязательно конъюгированную группу или состоит из них. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид представляет собой антисмысловой олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид является модифицированным. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид однонитевого антисмыслового соединения или олигомерного соединения содержит самокомплементарную последовательность нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления соединения являются двунитевыми. Такие двунитевые соединения содержат первый модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второй модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную первому модифицированному олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид представляет собой РНК-олигонуклеотид. В таких вариантах осуществления тиминовое нуклеиновое основание в модифицированном

олигонуклеотиде замещено урациловым нуклеиновым основанием. В определенных вариантах осуществления соединение содержит конъюгированную группу. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления оба модифицированных олигонуклеотида являются конъюгированными. В определенных вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления второй модифицированный олигонуклеотид является конъюгированным. В определенных вариантах осуществления первый модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов, а второй модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления один из модифицированных олигонуклеотидов имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 8-2035.

В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения являются двунитевыми. Такие двунитевые антисмысловые соединения содержат первое олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второе олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную первому олигомерному соединению. Первое олигомерное соединение таких двунитевых антисмысловых соединений, как правило, содержит модифицированный олигонуклеотид и необязательно конъюгированную группу или состоит из них. Олигонуклеотид второго олигомерного соединения в таком двунитевом антисмысловом соединении может быть модифицированным или немодифицированным. Любое из олигомерных соединений двунитевого антисмыслового соединения или оба из них могут содержать конъюгированную группу. Олигомерные соединения двунитевых антисмысловых соединений могут содержать некомплементарные нуклеозиды выступающих концов.

Примеры однонитевых и двунитевых соединений включают без ограничения олигонуклеотиды, siRNA, олигонуклеотиды, нацеливающие на microRNA, и однонитевые соединения для RNAi, такие как малые шпилечные РНК (shRNA), однонитевые siRNA (ssRNA) и миметики microRNA.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая, будучи записанной в направлении 5’-3’, содержит последовательность, обратно комплементарную сегменту-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на который оно нацелено.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 12-22 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществлениясоединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 15-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 15-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение,описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18-20 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществлениясоединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 20-30 связанных субъединиц. Другими словами, такие олигонуклеотиды имеют длину 12-30 связанных субъединиц, 14-30 связанных субъединиц, 14-20 субъединиц, 15-30 субъединиц, 15-20 субъединиц, 16-30 субъединиц, 16-20 субъединиц, 17-30 субъединиц, 17-20 субъединиц, 18-30 субъединиц, 18-20 субъединиц или 20-30 субъединиц соответственно. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 14 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 16 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 17 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления

соединение,описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 18 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 19 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 20 связанных субъединиц. В других вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид из 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных субъединиц. В определенных подобных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 связанных субъединиц или длину в диапазоне, ограниченном любыми двумя из приведенных выше значений. В некоторых вариантах осуществлениясвязанные субъединицы представляют собой нуклеотиды, нуклеозиды или нуклеиновые основания.

В определенных вариантах осуществления соединение может дополнительно содержать дополнительные компоненты или элементы, такие как конъюгированная группа, которые присоединены к олигонуклеотиду В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой олигомерные соединения. В вариантах осуществления, в которых конъюгированная группа содержит нуклеозид (т. е. нуклеозид, который связывает конъюгированную группу с олигонуклеотидом), нуклеозид конъюгированной группы не учитывается в длине олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения могут быть укороченными или усеченными. Например, одна субъединица может быть удалена с 5'-конца (5'-концевое усечение) или, в качестве альтернативы, с 3'-конца (3'-концевое усечение). В укороченном или усеченном соединении, нацеленном на нуклеиновую кислоту HSD17B13, могут быть удалены две субъединицы на 5'-конце или, в качестве альтернативы, могут быть удалены две субъединицы на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, удаленные нуклеозиды могут быть распределены по всему соединению.

При наличии в удлиненном соединении одной дополнительной субъединицы дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце соединения. При наличии двух или более дополнительных субъединиц добавленные субъединицы могут примыкать друг к другу, например, в соединении, имеющем две субъединицы, добавленные на 5'-конце (5'-концевое добавление) или, в качестве альтернативы, на

3’-конце (3’-концевое добавление) соединения. В качестве альтернативы, добавленные субъединицы могут быть распределены по всему соединению.

Существует возможность увеличения или уменьшения длины соединения, такого как олигонуклеотид, и/или введения несовпадающих оснований без устранения активности (Woolf et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309; Gautschi *et al. J. Natl. Cancer Inst.* March 2001, 93:463-471; Maher and Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358). Однако, на первый взгляд небольшие изменения в последовательности, химических структурах и мотивах олигонуклеотида могут сильно повлиять на одно или несколько из множества свойств, необходимых для клинического исследования (Seth et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения на основе интерферирующей РНК (для RNAi), которые включают в себя соединения на основе двунитевой РНК (также называемые короткими интерферирующими РНК или siRNA) и соединения на основе однонитевой RNAi (или ssRNA). Такие соединения осуществляют свою функцию по меньшей мере частично посредством сигнального пути RISC с разрушением и/или секвестрацией нуклеиновой кислоты-мишени (следовательно, включают в себя соединения на основе microRNA/миметиков microRNA). Подразумевается, что используемый в данном документе термин “siRNA” эквивалентен другим терминам, используемым для описания молекул нуклеиновой кислоты, которые способны опосредовать RNAi, специфичную в отношении последовательности, например, короткой интерферирующей РНК (siRNA), двунитевой РНК (dsRNA), microRNA (miRNA), короткой шпилечной РНК (shRNA), короткому интерферирующему олигонуклеотиду, короткой интерферирующей нуклеиновой кислоте, короткому интерферирующему модифицированному олигонуклеотиду, химически модифицированной siRNA, РНК для посттранскрипционного сайленсинга генов (ptgsRNA) и другим. Кроме того, подразумевается, что используемый в данном документе термин “RNAi” эквивалентен другим терминам, используемым для описания РНК-интерференции, специфичной в отношении последовательности, таким как посттранскрипционный сайленсинг генов, подавление трансляции или эпигенетические механизмы.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение может быть двунитевым. В определенных вариантах

осуществления соединение содержит первую нить, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 8-2035, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2035, и вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит рибонуклеотиды, при этом первая нить содержит урацил (U) вместо тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 8-2035. В определенных вариантах осуществления соединение содержит (i) первую нить, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в HSD17B13, на который нацелена любая из SEQ ID NO: 8-2035 , и (ii) вторую нить. В определенных вариантах осуществления соединение содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении в сахарном остатке содержится галоген (такой как группа фтора, 2'-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа, 2'-OMe). В определенных вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере одну 2'-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2'-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2'-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2'-OMe-модификация сахара расположены в виде чередующегося паттерна на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения dsRNA. В определенных вариантах осуществления соединение содержит между примыкающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и фосфодитиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединение содержит одну или две кэпированные нити, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г.

В определенных вариантах осуществления первая нить соединения представляет собой направляющую нить siRNA, а вторая нить соединения представляет собой сопровождающую нить siRNA. В определенных вариантах осуществления вторая нить соединения комплементарна первой нити. В определенных вариантах осуществления каждая нить соединения имеет длину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 связанных нуклеозида. В определенных вариантах осуществления первая или вторая нить соединения может содержать конъюгированную группу.

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение является однонитевым. В определенных вариантах осуществления такое соединение представляет собой однонитевое соединение для RNAi (ssRNAi). В определенных вариантах осуществления соединение содержит фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ ID NO: 8-2035. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2035. В определенных вариантах осуществления соединение содержит рибонуклеотиды, при этом урацил (U) располагается на месте тимина (T) в любой из SEQ ID NO: 8-2035. В определенных вариантах осуществления соединение содержит последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную сайту в HSD17B13 , на который нацелена любая из SEQ ID NO: 8-2035. В определенных вариантах осуществления соединение содержит один или несколько модифицированных нуклеотидов, у которых в 2'-положении в сахарном остатке содержится галоген (такой как группа фтора, 2’-F) или содержится алкоксигруппа (такая как метоксигруппа, 2’-OMe). В определенных вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере одну 2’-F-модификацию сахара и по меньшей мере одну 2’-OMe-модификацию сахара. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна 2’-F-модификация сахара и по меньшей мере одна 2’-OMe-модификация сахара расположены в виде чередующегося паттерна на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований вдоль нити соединения. В определенных вариантах осуществления соединение содержит между примыкающими нуклеотидами одну или несколько связей, отличных от встречающейся в природе фосфодиэфирной связи. Примеры таких связей включают фосфорамидные, фосфотиоатные и фосфодитиоатные связи. Соединения также могут представлять собой химически модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, как раскрыто в патенте США № 6673661. В других вариантах осуществления соединение содержит кэпированную нить, как раскрыто, например, в WO 00/63364, поданной 19 апреля 2000 г. В определенных вариантах осуществления соединение состоит из 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления соединение может содержать конъюгированную группу.

Некоторые механизмы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, способны гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, что приводит к по меньшей мере одной форме антисмысловой активности. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, избирательно воздействуют на одну или несколько нуклеиновых кислот-мишеней. Такие соединения содержат последовательность нуклеиновых оснований, которая гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами-мишенями, что приводит к одной или нескольким формам желаемой антисмысловой активности, и не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, или не гибридизируется с одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, не являющимися мишенями, таким образом, что это приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

При определенных формах антисмысловой активности гибридизация соединения, описанного в данном документе, с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. Например, определенные соединения, описанные в данном документе, приводят к опосредованному РНКазой Н расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. РНКаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет нить РНК в дуплексе РНК:ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК:ДНК не обязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются достаточно “ДНК-подобными”, чтобы вызывать активность РНКазы Н. Кроме того, в определенных вариантах осуществления допускаются один или несколько нуклеозидов, не являющихся ДНК-подобными, в гэпе гэпмера.

При определенных формах антисмысловой активности соединения, описанные в данном документе, или фрагмент соединения включаются в состав РНК-индуцируемого комплекса сайленсинга (RISC), что в конечном счете приводит к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. Например, определенные соединения, описанные в данном документе, приводят к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени с помощью белка Argonaute. Соединения, которые включаются в состав RISC, являются соединениями для

RNAi. Соединения для RNAi могут быть двунитевыми (siRNA) или однонитевыми (ssRNA).

В определенных вариантах осуществления гибридизация соединений, описанных в данном документе, с нуклеиновой кислотой-мишенью не приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. В определенных подобных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению сплайсинга нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к подавлению связывающего взаимодействия между нуклеиновой кислотой-мишенью и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных подобных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению трансляции нуклеиновой кислоты-мишени.

Формы антисмысловой активности можно наблюдать непосредственно или опосредованно. В определенных вариантах осуществления наблюдение или выявление антисмысловой активности предусматривает наблюдение или выявление изменения количества нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой-мишенью, изменения соотношения сплайс-вариантов нуклеиновой кислоты или белка и/или фенотипического изменения в клетке или у животного.

Нуклеиновые кислоты-мишени, области-мишени и нуклеотидные последовательности

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, содержащий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, или состоят из него. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой молекулу эндогенной РНК. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень кодирует белок. В определенных подобных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень выбрана из mRNA и пре-mRNA, содержащей интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления РНК-мишень представляет собой mRNA. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой пре-mRNA. В определенных подобных вариантах осуществления область-мишень полностью находится в пределах интрона. В определенных вариантах осуществления область-мишень охватывает экзон-интронное сочленение. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 50% области-мишени находится в пределах интрона.

Нуклеотидные последовательности, которые кодирует HSD17B13, включают без ограничения следующие: приведенную в RefSeq или GENBANK под номером доступа NM_178135.4 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 1), последовательность, комплементарную последовательности под номером доступа в GENBANK NC_000004.12, с отсеченными нуклеотидами 87301001-87326000 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 2), последовательность, указанную под SEQ ID NO: 3 или под номером доступа в GENBANK NM_001136230.2 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 4).

Гибридизация

В некоторых вариантах осуществления между соединением, раскрытым в данном документе, и нуклеиновой кислотой HSD17B13 происходит гибридизация. Наиболее распространенный механизм гибридизации предполагает образование водородных связей (например, образование водородных связей по типу уотсон-криковского, хугстиновского или обратного хугстиновского взаимодействия) между комплементарными нуклеиновыми основаниями молекул нуклеиновой кислоты.

Гибридизация может происходить в различных условиях. Условия гибридизации зависят от последовательности и определяются природой и составом молекул нуклеиновой кислоты, подлежащих гибридизации.

Способы определения того, может ли последовательность специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, хорошо известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, способны к специфичной гибридизации с нуклеиновой кислотой HSD17B13.

Комплементарность

Считается, что олигонуклеотид является комплементарным другой нуклеиновой кислоте, если последовательность нуклеиновых оснований такого олигонуклеотида или одной или нескольких его областей соответствует последовательности нуклеиновых оснований другого олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты или одной или нескольких их областей при выравнивании двух последовательностей нуклеиновых оснований в противоположных направлениях. Описанные в данном документе совпадения нуклеиновых оснований или комплементарные нуклеиновые основания ограничены следующими парами: аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G) и 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G), если не указано иное. Комплементарные

олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны характеризоваться комплементарностью нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду и могут содержать одно или несколько несовпадений нуклеиновых оснований. Олигонуклеотид является полностью комплементарным или на 100% комплементарным, если такие олигонуклеотиды характеризуются совпадениями нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду без каких-либо несовпадений нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат олигомерные соединения. Некомплементарные нуклеиновые основания между соединением и нуклеиновой кислотой HSD17B13 могут допускаться при условии, что соединение сохраняет способность к специфичной гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью. Более того, соединение может гибридизироваться с одним или несколькими сегментами нуклеиновой кислоты HSD17B13 таким образом, что промежуточные или примыкающие сегменты не участвуют в событии гибридизации (например, с образованием петлевой структуры, несовпадения или шпилечной структуры).

В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте HSD17B13, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, или на по меньшей мере такую величину, или на значение, не превышающее такую величину. В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, или их определенный фрагмент являются комплементарными нуклеиновой кислоте HSD17B13, ее области-мишени, сегменту-мишени или определенному фрагменту на 70%-75%, 75%-80%, 80%-85%, 85%-90%, 90%-95%, 95%-100% или на любую величину в пределах этих диапазонов. Процент комплементарности соединения по отношению к нуклеиновой кислоте-мишени можно определить с помощью стандартных способов.

Например, соединение, в котором 18 из 20 нуклеиновых оснований соединения являются комплементарными области-мишени и, следовательно, будут специфично гибридизироваться, будет представлять 90-процентную комплементарность. В этом примере остальные некомплементарные нуклеиновые основания могут образовывать

кластеры или чередоваться с комплементарными нуклеиновыми основаниями и не обязательно должны быть смежными друг с другом или с комплементарными нуклеиновыми основаниями. По этой причине соединение, длина которого составляет 18 нуклеиновых оснований, имеющее четыре некомплементарных нуклеиновых основания, которые фланкированы двумя областями, полностью комплементарными нуклеиновой кислоте-мишени, будет характеризоваться общей комплементарностью с нуклеиновой кислотой-мишенью, составляющей 77,8%. Процент комплементарности соединения с областью нуклеиновой кислоты-мишени можно определить обычным образом с помощью программ BLAST (средства поиска основного локального выравнивания) и программ PowerBLAST, известных из уровня техники (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656). Процент гомологии, идентичности или комплементарности последовательностей можно определить, например, с помощью программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Мэдисон, Висконсин), используя настройки по умолчанию, в которой используется алгоритм Смита-Уотермана (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их определенные фрагменты являются полностью комплементарными (т. е. на 100% комплементарными) нуклеиновой кислоте-мишени или ее определенному фрагменту. Например, соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте HSD17B13 или ее области-мишени, или сегменту-мишени, или последовательности-мишени. Как используется в данном документе, “полностью комплементарный” означает, что каждое нуклеиновое основание соединения является комплементарным соответствующему нуклеиновому основанию нуклеиновой кислоты-мишени. Например, соединение из 20 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований, при условии, что в нуклеиновой кислоте-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, который является полностью комплементарным соединению. “Полностью комплементарный” также можно использовать применительно к определенному фрагменту первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований может быть “полностью комплементарным” нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований. Фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени, если в последовательности-мишени имеется

соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, в котором каждое нуклеиновое основание является комплементарным нуклеиновому основанию во фрагменте из 20 нуклеиновых оснований в соединении. В то же самое время соединение из 30 нуклеиновых оснований целиком может являться или может не являться полностью комплементарным последовательности-мишени в зависимости от того, являются ли остальные 10 нуклеиновых оснований в соединении также комплементарными последовательности-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат одно или несколько несовпадающих нуклеиновых оснований относительно нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных подобных вариантах осуществления антисмысловая активность в отношении мишени снижается за счет такого несовпадения, но активность в отношении молекулы, не являющейся мишенью, снижается на еще большую величину. Таким образом, в определенных подобных вариантах осуществления улучшается избирательность соединения. В определенных вариантах осуществления несовпадение имеет конкретное местоположение в пределах олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 от 5'-конца области гэпа. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 от 3'-конца области гэпа. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3 или 4 от 5'-конца фланговой области. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 4, 3, 2 или 1 от 3'-конца фланговой области. В определенных вариантах осуществления несовпадение имеет конкретное местоположение в пределах олигонуклеотида, не имеющего гэпмерный мотив. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 5'-конца олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 3'-конца олигонуклеотида.

Местоположение некомплементарного нуклеинового основания может находиться на 5'-конце или 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, некомплементарные нуклеиновое основание или нуклеиновые основания могут находиться во внутреннем положении–соединения. При наличии двух или более некомплементарных нуклеиновых оснований они могут быть смежными (т. е. связанными) или несмежными. В одном

варианте осуществления некомплементарное нуклеиновое основание расположено во фланговом сегменте гэпмерного олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеиновых оснований или не превышает такую величину, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(некомплементарных) нуклеинового(нуклеиновых) основания(оснований) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота HSD17B13 или ее определенный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, длина которых составляет 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеиновых оснований или не превышает такую величину, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементарного(некомплементарных) нуклеинового(нуклеиновых) основания(оснований) относительно нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновая кислота HSD17B13 или ее определенный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, также включают соединения, которые являются комплементарными фрагменту нуклеиновой кислоты-мишени. Как используется в данном документе, “фрагмент” относится к определенному количеству смежных (т. е. связанных) нуклеиновых оснований в пределах области или сегмента нуклеиновой кислоты-мишени. “Фрагмент” также может относиться к определенному количеству смежных нуклеиновых оснований в соединении. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 8 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 9 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 10 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 11 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 12 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 13 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными

фрагменту из по меньшей мере 14 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 15 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 16 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. Также предусматриваются соединения, которые являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 9, 10, 17, 18, 19, 20 или большего числа нуклеиновых оснований в сегменте-мишени или фрагменту в диапазоне, ограниченном любыми двумя из этих значений.

Идентичность

Соединения, предусмотренные в данном документе, также могут характеризоваться определенным процентом идентичности с конкретной нуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO или соединением, представленным под конкретным номером ION, или их фрагментом. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. Как используется в данном документе, соединение является идентичным последовательности, раскрытой в данном документе, если оно обладает способностью образовывать такие же пары нуклеиновых оснований. Например, РНК, которая содержит урацил вместо тимидина в раскрытой последовательности ДНК, будет считаться идентичной последовательности ДНК, поскольку как урацил, так и тимидин образуют пару с аденином. Также предусматриваются укороченные и удлиненные варианты соединений, описанных в данном документе, а также соединения, имеющие неидентичные основания относительно соединений, предусмотренных в данном документе. Неидентичные основания могут примыкать друг к другу или быть распределены по всему соединению. Процент идентичности соединения рассчитывают по количеству оснований, которые обладают идентичными свойствами образования пар оснований по сравнению с последовательностью, с которой его сравнивают.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их фрагменты являются идентичными одному или нескольким соединениям, или SEQ ID NO, или их фрагменту, раскрытым в данном документе, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% или по

меньшей мере на такие значения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются идентичными конкретной нуклеотидной последовательности, SEQ ID NO или соединению, представленному под конкретным номером ION, или их фрагменту, на приблизительно 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или любую процентную величину между такими значениями, при этом соединения содержат олигонуклеотид, имеющий одно или несколько несовпадающих нуклеиновых оснований. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 5'-конца олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 3'-конца олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат антисмысловые соединения или состоят из них. В определенных вариантах осуществления фрагмент антисмыслового соединения сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления фрагмент из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеиновых оснований сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления фрагмент олигонуклеотида сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления фрагмент из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеиновых оснований сравнивают с фрагментом равной длины в нуклеиновой кислоте-мишени.

Некоторые модифицированные соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды, состоящие из связанных нуклеозидов, или состоят из них. Олигонуклеотиды могут представлять собой немодифицированные олигонуклеотиды (РНК или ДНК) или могут представлять собой модифицированные олигонуклеотиды. Модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну модификацию по сравнению с немодифицированной РНК или ДНК (т. е. содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеозид (содержащий модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное нуклеиновое основание) и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь).

A. Модифицированные нуклеозиды

Модифицированные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент или модифицированное нуклеиновое основание или как модифицированный сахарный фрагмент, так и модифицированное нуклеиновое основание.

1. Модифицированные сахарные фрагменты

В определенных вариантах осуществления сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой бициклические или трициклические сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой имитаторы сахаров. Такие имитаторы сахаров могут содержать одно или несколько замещений, соответствующих замещениям в других типах модифицированных сахарных фрагментов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные фуранозильные сахарные фрагменты, содержащие один или несколько ациклических заместителей, в том числе без ограничения заместителей в 2'-, 4'- и/или 5'-положениях. В определенных вариантах осуществления фуранозильный сахарный фрагмент представляет собой рибозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления один или несколько ациклических заместителей в небициклических модифицированных сахарных фрагментах являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают без ограничения 2'-F, 2'-OCH_3 ("OMe" или "O-метил") и 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ ("MOE"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из галогена, аллила, амино, азидо, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10}алкокси, замещенного O-C_1-C_{10}алкокси, O-C_1-C_{10}алкила, замещенного O-C_1-C_{10}алкила, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ или $OCH_2C(=O)$-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C_1-C_{10}алкил и 2'-замещающих групп, описанных в Cook et al., U.S. 6531584, Cook et al., U.S. 5859221 и Cook et al., U.S. 6005087. В определенных вариантах осуществления такие 2'-замещающие группы могут быть дополнительно замещены одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из гидроксила, амино, алкокси, карбокси, бензила, фенил, нитро (NO_2), тиола, тиоалкокси, тиоалкила, галогена,

алкила, арила, алкенила и алкинила. Примеры 4’-замещающих групп, подходящих для линейных небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают без ограничения алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5’-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают без ограничения 5’-метил (R или S), 5’-винил и 5’-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахара содержат более одного немостикового заместителя в сахаре, например, в случае с 2'-F-5’-метил-модифицированными сахарными фрагментами, а также модифицированными сахарными фрагментами и модифицированными нуклеозидами, описанными в Migawa et al., WO 2008/101157 и Rajeev et al., US2013/0203836.

В определенных вариантах осуществления 2’-замещенный нуклеозид или небициклический 2’-модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий линейную 2’-замещающую группу, выбранную из F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и N-замещенного ацетамида ($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C_1-C_{10}алкил.

В определенных вариантах осуществления 2’-замещенный нуклеозид или небициклический 2’-модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий линейную 2’-замещающую группу, выбранную из F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и $OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$ (“NMA”).

В определенных вариантах осуществления 2’-замещенный нуклеозид или небициклический 2’-модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий линейную 2’-замещающую группу, выбранную из F, OCH_3 и $OCH_2CH_2OCH_3$.

Нуклеозиды, содержащие модифицированные сахарные фрагменты, такие как небициклические модифицированные сахарные фрагменты, обозначают по положению(положениям) замещения(замещений) в сахарном фрагменте нуклеозида. Например, нуклеозиды, содержащие 2’-замещенные или 2’-модифицированные сахарные фрагменты, называют 2’-замещенными нуклеозидами или 2’-модифицированными нуклеозидами.

Определенные модифицированные сахарные фрагменты содержат мостиковый заместитель в сахаре, который образует второе кольцо, в результате чего образуется бициклический сахарный фрагмент. В определенных подобных вариантах осуществления

бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозного кольца. В определенных подобных вариантах осуществления фуранозное кольцо представляет собой рибозное кольцо. Примеры таких 4'-2'-мостиковых заместителей в сахаре включают без ограничения 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2' ("LNA"), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2' ("ENA"), 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (называемый "конформационно ограниченным этилом" или "cEt" в *S*-конфигурации), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' ("конформационно ограниченный MOE" или "cMOE") и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457 и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' и его аналоги (см., например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2' (см., например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2' (см., например, Zhou, *et al., J. Org. Chem.*,2009, *74*, 118-134), 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-$C(R_aR_b)$-N(R)-O-2', 4'-$C(R_aR_b)$-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' и 4'-CH_2-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12}алкил (см., например, Imanishi et al., U.S. 7427672).

В определенных вариантах осуществления такие 4'-2'-мостики независимо содержат от 1 до 4 связанных групп, независимо выбранных из -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$[C(R_a)(R_b)]_n$-O-, -$C(R_a)$=$C(R_b)$-, -$C(R_a)$=N-, -$C(=NR_a)$-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_a)_2$-, -$S(=O)_x$- и -$N(R_a)$-,

где

x равняется 0, 1 или 2;

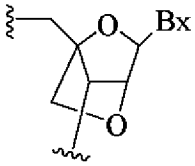
n равняется 1, 2, 3 или 4;

каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1-C_{12}алкил, замещенный C_1-C_{12}алкил, C_2-C_{12}алкенил, замещенный C_2-C_{12}алкенил, C_2-C_{12}алкинил, замещенный C_2-C_{12}алкинил, C_5-C_{20}арил, замещенный C_5-C_{20}арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C_5-C_7алициклический радикал, замещенный C_5-C_7 алициклический радикал, галоген, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, ацил(C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил ($S(=O)_2$-J_1) или сульфоксил (S(=O)-J_1); и при этом каждый J_1 и J_2 независимо представляет собой H, C_1-C_{12}алкил, замещенный C_1-C_{12}алкил, C_2-C_{12}алкенил, замещенный C_2-C_{12}алкенил, C_2-C_{12}алкинил, замещенный C_2-C_{12}алкинил, C_5-C_{20}арил, замещенный C_5-C_{20}арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1-C_{12}аминоалкил, замещенный

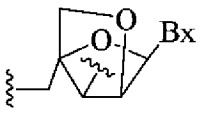
C_1-C_{12}аминоалкил или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны из уровня техники, см., например: Freier *et al., Nucleic Acids Research*, 1997, *25*(*22*), 4429-4443, Albaek *et al., J. Org. Chem.*, 2006, *71*, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, *4*, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, *54*, 3607-3630; Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, *97*, 5633-5638; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, *8*, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, *63*, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, *129,* 8362-8379; Elayadi *et al., Curr. Opinion Invens. Drugs,* 2001, *2*, 558-561; Braasch *et al., Chem. Biol.,* 2001, *8*, 1-7; Orum *et al., Curr. Opinion Mol. Ther.,* 2001, *3*, 239-243; Wengel et al., U.S. 7053207, Imanishi et al., U.S. 6268490, Imanishi et al. U.S. 6770748, Imanishi et al., U.S. RE44779; Wengel et al., U.S. 6794499, Wengel et al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133, Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; и Ramasamy et al., U.S. 6525191, Torsten et al., WO 2004/106356, Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; Allerson et al., US2008/0039618; и Migawa et al., US2015/0191727.

В определенных вариантах осуществления бициклические сахарные фрагменты и нуклеозиды, в состав которых включены такие бициклические сахарные фрагменты, дополнительно определяются изомерной конфигурацией. Например, нуклеозид LNA (описанный в данном документе) может находиться в конфигурации α-L или в конфигурации β-D.



LNA (β-D-конфигурация)
мостик = 4'-CH_2-O-2'



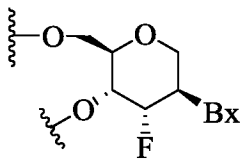
α-*L*-LNA (α-*L* -конфигурация)
мостик = 4'-CH_2-O-2'

α-L-метиленокси-модифицированные (4'-CH_2-O-2') или имеющие конфигурацию α-L-LNA бициклические нуклеозиды были включены в олигонуклеотиды, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research,* 2003, *21*, 6365-6372). В данном документе общее описание бициклических нуклеозидов включает обе изомерные конфигурации. Если положения конкретных бициклических нуклеозидов (например, LNA или cEt) идентифицированы в проиллюстрированных в данном документе на примерах вариантах осуществления, то они находятся в конфигурации β-D, если не указано иное.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты содержат один или несколько немостиковых заместителей в сахаре и один или несколько мостиковых заместителей в сахаре (например, в случае с 5'-замещенными и содержащими 4'-2'-мостик сахарами).

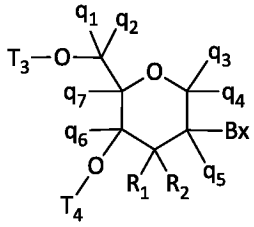
В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой имитаторы сахаров. В определенных подобных вариантах осуществления атом кислорода в сахарном фрагменте заменен, например, атомом серы, углерода или азота. В определенных подобных вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые заместители, описанные в данном документе. Например, определенные имитаторы сахаров содержат 4'-атом серы и замещение в 2'-положении (см., например, Bhat et al., U.S. 7875733, и Bhat et al., U.S. 7939677) и/или в 5'-положении.

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат кольца с числом атомов, отличным от 5. Например, в определенных вариантах осуществления имитатор сахара содержит шестичленный тетрагидропиран ("THP"). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированными или замещенными. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают без ограничения гексит-нуклеиновую кислоту ("HNA"), аннит-нуклеиновую кислоту ("ANA"), маннит-нуклеиновую кислоту ("MNA") (см., например, Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, *10*, 841-854), фтор-HNA:



F-HNA

("F-HNA", см., например, Swayze et al., U.S. 8088904, Swayze et al., U.S. 8440803; и Swayze et al., U.S. 9005906), при этом F-HNA также может обозначаться как F-THP или 3'-фтортетрагидропиран, и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения THP, характеризующиеся следующей формулой:



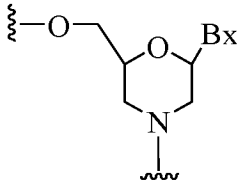
где независимо для каждого указанного модифицированного THP-нуклеозида:

Bx представляет собой компонент, являющийся нуклеиновым основанием;

каждый из T_3 и T_4 независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный THP-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, или один из T_3 и T_4 представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный THP-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, а другой из T_3 и T_4 представляет собой H, защитную группу для гидроксильной группы, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую группу; каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 независимо представляет собой H, C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, замещенный C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или замещенный C_2-C_6алкинил; и каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ и CN, где X представляет собой O, S или NJ_1, а каждый из J_1, J_2 и J_3 независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные THP-нуклеозиды, где каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 является отличным от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные THP-нуклеозиды, где один из R_1 и R_2 представляет собой F. В определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой F, а R_2 представляет собой H, в определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой метокси, а R_2 представляет собой H, и в определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой метоксиэтокси, а R_2 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат кольца, содержащие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, сообщалось о нуклеозидах, содержащих морфолиновые сахарные фрагменты, и об их применении в олигонуклеотидах (см., например, Braasch et al., Biochemistry, 2002, *41*, 4503-4510, а также Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444; и Summerton et al., U.S. 5034506). Используемый в данном документе термин "морфолиновый компонент" означает имитатор сахара со следующей структурой:



В определенных вариантах осуществления морфолиновые компоненты могут быть модифицированы, например, путем добавления или изменения различных замещающих групп в приведенной выше структуре морфолинового компонента. Такие имитаторы сахаров в данном документе называются “модифицированными морфолиновыми компонентами”.

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат ациклические компоненты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические имитаторы сахаров, включают без ограничения пептидную нуклеиновую кислоту (“PNA”), ациклическую бутил-нуклеиновую кислоту (см., например, Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865), а также нуклеозиды и олигонуклеотиды, описанные в Manoharan et al., US2013/130378.

Из уровня техники известны многие другие бициклические и трициклические кольцевые системы сахаров и имитаторов сахаров, которые могут применяться в модифицированных нуклеозидах.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат 2’-OMe-модифицированный нуклеозид в гэпе cEt-гэпмера. В определенных вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный нуклеозид находится в положении 2 или 3 гэпа. В определенных вариантах осуществления 2’-OMe-модифицированный нуклеозид находится в положении 2 гэпа. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат мотив из сахаров kkkdmddddddddkkk, где каждая k обозначает cEt-нуклеозид, каждая d обозначает 2’-β-D-дезоксирибозильный нуклеозид, и каждая m обозначает нуклеозид, содержащий 2’-OMe-сахарный фрагмент (“2’-OMe-нуклеозид”).

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются формулой A-B-C, где A представляет собой 5’-концевую область, B представляет собой центральную область, и C представляет собой 3’-концевую область. В определенных вариантах осуществления каждая из A и C состоит из 1-5 связанных нуклеозидов, и B состоит из 7-11 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления A и C состоят из 3 связанных cEt-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления второй нуклеозид центральной области содержит

2’-OMe-модифицированный сахарный фрагмент, а каждый из оставшихся нуклеозидов из центральной области содержит 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат нейтральную фосфонатную связь в одном или нескольких положениях. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат метоксипропилфосфонатную связь в одном или нескольких положениях. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров в модифицированном олигонуклеотиде представляет собой гэпмер, и мотив из межнуклеозидных связей предусматривает по меньшей мере одну метоксипропилфосфонатную связь в гэпе. В определенных вариантах осуществления метоксипропилфосфонатная связь находится между вторым и третьим нуклеозидами в гэпе. В определенных вариантах осуществления метоксипропилфосфонатная связь находится между третьим и четвертым нуклеозидами в гэпе.

2. Модифицированные нуклеиновые основания

Нуклеиновые основания (или основания) с модификациями или замещениями структурно отличаются от встречающихся в природе или синтетических немодифицированных нуклеиновых оснований, но являются функционально взаимозаменяемыми с ними. В образовании водородных связей могут принимать участие как природные, так и модифицированные нуклеиновые основания. Такие модификации нуклеиновых оснований могут придавать антисмысловым соединениям стабильность к действию нуклеаз, сродство связывания или некоторое другое благоприятное биологическое свойство.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько нуклеозидов, содержащих немодифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько нуклеозидов, которые не содержат нуклеиновое основание, называемых нуклеозидами с удаленными азотистыми основаниями.

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и

О-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, 5-метилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинил($C\equiv C\text{-}CH_3$)-урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогено, в частности, 5-брома, 5-трифторметила, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-деазагуанина, 7-деазааденина, 3-деазагуанина, 3-деазааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил-4-N-бензоилцитозина, 5-метил-4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, оснований, обладающих способностью к неспецифическому спариванию, оснований с увеличенным размером и фторированных оснований. Дополнительные модифицированные нуклеиновые основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтокси)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-образный зажим). Модифицированные нуклеиновые основания также могут включать нуклеиновые основания, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено другими гетероциклами, например, 7-дезазааденином, 7-дезазагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Дополнительные нуклеиновые основания включают нуклеиновые основания, раскрытые в Merigan et al., U.S. 3687808, нуклеиновые основания, раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и нуклеиновые основания, раскрытые в главах 6 и 15 Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

Публикации, в которых изложено получение некоторых из вышеупомянутых модифицированных нуклеиновых оснований, а также других модифицированных нуклеиновых оснований, включают без ограничения Manoharan et al., US2003/0158403, Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255; Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al.,

U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S. 5587469; Froehler et al., U.S. 5594121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., U.S. 6166199; и Matteucci et al., U.S. 6005096.

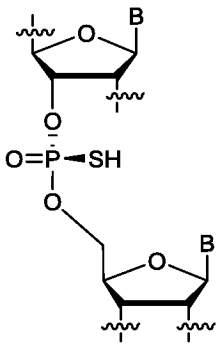
В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту HSD17B13, содержат одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Модифицированные межнуклеозидные связи

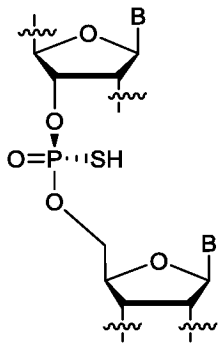
Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь в РНК и ДНК представляет собой 3'-5'-фосфодиэфирную связь.. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, имеющие одну или несколько модифицированных, т. е. не встречающихся в природе, межнуклеозидных связей, зачастую предпочтительнее соединений со встречающимися в природе межнуклеозидными связями ввиду наличия у них требуемых свойств, таких как, например, повышенное поглощение клетками, повышенное сродство к нуклеиновым кислотами-мишенями и увеличенная стабильность в присутствии нуклеаз.

Иллюстративные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получить в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфотиоатные связи в конкретных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфотиоатные межнуклеозидные связи, где все из фосфотиоатных межнуклеозидных связей являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать с применением таких способов синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой фосфотиоатной связи. Тем не менее, как хорошо понятно специалистам в данной области, каждый отдельный фосфотиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида характеризуется определенной стереоконфигурацией. В

определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или несколько конкретных фосфотиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99% молекул в совокупности. Такие хирально обогащенные совокупности модифицированных олигонуклеотидов можно получить с применением способов синтеза, известных из уровня техники, например, способов, описанных в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный фосфотиоат в (*S*p)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления совокупность модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфотиоат в (*R*p)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (*R*p)- и/или (*S*p)-фосфотиоаты, предусматривают одну или несколько из следующих формул, где “B” указывает на нуклеиновое основание:



(R_p)



(S_p)

Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов, описанных в данном документе, могут быть стереослучайными или быть представлены в конкретной стереохимической конфигурации.

В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту HSD17B13, содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды с модифицированными межнуклеозидными связями содержат межнуклеозидные связи, в которых сохраняется атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, которые не имеют атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфодиэфирные, фосфотриэфирные, метилфосфонатные, фосфорамидатные и фосфотиоатные связи. Хорошо известны способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор связей.

В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны друг с другом с помощью любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяются наличием или отсутствием атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфатные связи, которые охватывают фосфодиэфирную связь (“P=O”) (также называемые немодифицированными или встречающимися в природе связями), фосфотриэфирные, метилфосфонатные, фосфорамидатные, а также фосфотиоатные (“P=S”) и дифосфотиоатные (“HS-P=S”) связи. Иллюстративные не содержащие фосфор межнуклеозидные связывающие группы включают без ограничения метиленметилиминогруппу ($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2$), тиодиэфирную, тионокарбаматную (-O-C(=O)(NH)-S-), силоксановую ($-O-SiH_2-O-$) и N,N'-диметилгидразиновую ($-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$) группы. Модифицированные межнуклеозидные связи, в отличие от встречающихся в природе фосфатных связей, можно использовать для изменения, как правило, увеличения, устойчивости олигонуклеотида к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, можно получать в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Иллюстративные хиральные межнуклеозидные связи включают

без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор межнуклеозидных связей хорошо известны специалистам в данной области техники.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфотриэфирные, метилфосфонатные связи, MMI (3'-CH_2-N(CH_3)-O-5'), 3-амидную (3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5'), 4-амидную (3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5'), формацетальную (3'-O-CH_2-O-5'), метоксипропильную и тиоформацетальную связи (3'-S-CH_2-O-5'). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, включающие силоксановую (диалкилсилоксановую), карбоксилатную сложноэфирную, карбоксамидную, сульфидную, сульфонатную сложноэфирную и амидные связи (см., например, Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие комбинацию составляющих частей N, O, S и CH_2.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива из модифицированных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи расположены в виде мотива, содержащего гэп. В таких вариантах осуществления межнуклеозидные связи в каждой из двух фланговых областей отличаются от межнуклеозидных связей в области гэпа. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи во флангах являются фосфодиэфирными, а межнуклеозидные связи в гэпе являются фосфотиоатными. Нуклеозидный мотив выбирают независимо, так что такие олигонуклеотиды, имеющие мотив из межнуклеозидных связей, содержащий гэп, могут иметь или не иметь нуклеозидный мотив, содержащий гэп, и если они действительно имеют нуклеозидный мотив, содержащий гэп, то длина флангов и гэпа может быть или не быть одинаковой.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область, имеющую чередующийся мотив из межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область с однородно модифицированными межнуклеозидными связями. В определенных подобных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область, имеющую однородные связи, представляющие собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид имеет однородные фосфотиоатные связи. В определенных вариантах

осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь является фосфотиоатной.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 6 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 8 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 10 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 6 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 8 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 10 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 12 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных подобных вариантах осуществления по меньшей мере один такой блок расположен на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления по меньшей мере один такой блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 3'-конце олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или несколько метилфосфонатных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэпмерный нуклеозидный мотив, содержат мотив из связей, содержащий связи, все из которых являются фосфотиоатными, за исключением одной или двух метилфосфонатных связей. В определенных вариантах осуществления одна метилфосфонатная связь находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэпмерный нуклеозидный мотив.

В определенных вариантах осуществления желательно упорядочить количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей и фосфодиэфирных межнуклеозидных связей для сохранения устойчивости к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления желательно упорядочить количество и положение фосфотиоатных межнуклеозидных связей и количество и положение фосфодиэфирных межнуклеозидных

связей для сохранения устойчивости к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей можно уменьшить, а количество фосфодиэфирных межнуклеозидных связей можно увеличить. В определенных вариантах осуществления количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей можно уменьшить, а количество фосфодиэфирных межнуклеозидных связей можно увеличить, при этом по-прежнему сохраняя устойчивость к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления желательно уменьшить количество фосфотиоатных межнуклеозидных связей, сохраняя при этом устойчивость к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления желательно увеличить количество фосфодиэфирных межнуклеозидных связей, сохраняя при этом устойчивость к действию нуклеаз.

3. Некоторые мотивы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды могут иметь мотив, например, характерный участок из немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, нуклеиновых оснований и/или межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления характерный участок или мотив определяют модифицированные, немодифицированные и модифицированные разными способами сахарные фрагменты, нуклеиновые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления каждый характерный участок из сахарных фрагментов, нуклеиновых оснований и межнуклеозидных связей является независимым от других. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид можно описать с помощью его мотива из сахаров, мотива из нуклеиновых оснований и/или мотива из межнуклеозидных связей (как используется в данном документе, мотив из нуклеиновых оснований описывает модификации нуклеиновых оснований независимо от последовательности нуклеиновых оснований).

a. Некоторые мотивы из сахаров

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или несколько типов модифицированных сахарных и/или немодифицированных сахарных фрагментов, расположенных вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива из сахаров. В некоторых случаях такие мотивы из сахаров включают без ограничения любые обсуждаемые в данном документе модификации сахаров.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую гэпмерный мотив, которая содержит две внешние области, или “фланги”, и центральную или внутреннюю область, или “гэп”, или состоят из нее. Три области гэпмерного мотива (5’-фланг, гэп и 3’-фланг) образуют непрерывную последовательность нуклеозидов, в которой по меньшей мере некоторые сахарные фрагменты нуклеозидов каждого из флангов отличаются от по меньшей мере некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов гэпа. В частности, по меньшей мере сахарные фрагменты нуклеозидов каждого фланга, которые располагаются ближе всего к гэпу (нуклеозида 5’-фланга, наиболее близкого к 3’-концу, и нуклеозида 3’-фланга, наиболее близкого к 5’-концу), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов гэпа, что таким образом определяет границу между флангами и гэпом (т. е. точку сочленения фланга и гэпа). В определенных вариантах осуществления все сахарные фрагменты в гэпе являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления гэп содержит один или несколько нуклеозидов, имеющих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или нескольких других нуклеозидов гэпа. В определенных вариантах осуществления все мотивы из сахаров двух флангов являются одинаковыми (симметричный гэпмер). В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров 5'-фланга отличается от мотива из сахаров 3'-фланга (асимметричный гэпмер).

В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 1-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 2-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления фланги гэпмера содержат 3-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления все нуклеозиды гэпмера являются модифицированными нуклеозидами.

В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-12 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 8-10 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 10 нуклеозидов. В

определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэпа гэпмера является немодифицированным 2’-дезоксинуклеозидом.

В определенных вариантах осуществления гэпмер является дезоксигэпмером. В таких вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэпа от каждой точки сочленения фланга и гэпа являются немодифицированными 2’-дезоксинуклеозидами, а нуклеозиды со стороны фланга от каждой точки сочленения фланга и гэпа являются модифицированными нуклеозидами. В определенных подобных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэпа является немодифицированным 2’-дезоксинуклеозидом. В определенных подобных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого фланга является модифицированным нуклеозидом.

В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет полностью модифицированный мотив из сахаров, при этом каждый нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид области содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид в полностью модифицированной области содержит одинаковый модифицированный сахарный фрагмент, и такой участок называется в данном документе однородно модифицированным мотивом из сахаров. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид является однородно модифицированным олигонуклеотидом. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одинаковую 2’-модификацию.

b. Некоторые мотивы из нуклеиновых оснований

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные нуклеиновые основания, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из нуклеиновых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин являются

модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые нуклеиновые основания в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок из модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных подобных вариантах осуществления блок расположен на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен на 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 5'-конце олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэпмерный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание. В определенных подобных вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив. В определенных подобных вариантах осуществления сахарный фрагмент указанного нуклеозида представляет собой 2'-дезоксирибозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание выбрано из 2-тиопиримидина и 5-пропинпиримидина.

c. Некоторые мотивы из межнуклеозидных связей

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления фактически каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфатную межнуклеозидную связь (P=O). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида является фосфотиоатной (P=S). В определенных вариантах

осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфотиоатной и фосфатной межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, а все межнуклеозидные связи в гэпе являются модифицированными. В определенных подобных вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи во флангах являются немодифицированными фосфатными связями. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи являются модифицированными. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, а мотив из межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном фланге, где по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не является концевой межнуклеозидной связью, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В определенных подобных вариантах осуществления все фосфотиоатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все из фосфотиоатных связей во флангах представляют собой (*S*p)-фосфотиоаты, и гэп содержит по меньшей мере один мотив *S*p, *S*p, *R*p. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы из межнуклеозидных связей.

4. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления вышеприведенные модификации (сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеозидных связей) включены в состав модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их модификации, мотивам и значениям общей длины. В определенных вариантах осуществления каждый из таких параметров является независимым от других. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив из сахаров, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или не соответствовать гэпмерному характеру модификаций сахаров. Например, межнуклеозидные связи во фланговых областях гэпмера из сахаров могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть такими же, как межнуклеозидные связи в области гэпа мотива из сахаров, или отличными от них. Аналогичным образом, такие гэпмерные олигонуклеотиды могут

содержать одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований независимо от гэпмерного характера модификаций сахаров. Кроме того, в некоторых случаях олигонуклеотид описывается общей длиной, или диапазоном длин, или длинами или диапазонами длин двух или более областей (например, областей из нуклеозидов, имеющих указанные модификации сахаров). При таких обстоятельствах может быть возможным выбрать для каждого диапазона такие численные показатели, которые в результате обеспечивают олигонуклеотид, имеющий общую длину, выходящую за пределы указанного диапазона. При таких обстоятельствах должны быть удовлетворены требования к обоим элементам. Например, в определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 15-20 связанных нуклеозидов и имеет мотив из сахаров, состоящий из трех областей, A, B и C, где область A состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, область B состоит из 6-10 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, и область C состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров. Такие варианты осуществления не включают модифицированные олигонуклеотиды, в которых каждая из A и C состоит из 6 связанных нуклеозидов, а B состоит из 10 связанных нуклеозидов (несмотря на то, что эти количества нуклеозидов являются допустимыми согласно требованиям к A, B и C), поскольку общая длина такого олигонуклеотида будет составлять 22, что превышает верхний предел общей длины модифицированного олигонуклеотида (20). В данном документе, если в описании олигонуклеотида ничего не говорится относительно одного или нескольких параметров, то такой параметр не ограничен. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид, описываемый только как имеющий гэпмерный мотив из сахаров без дополнительного описания, может иметь любую длину, любой мотив из межнуклеозидных связей и любой мотив из нуклеиновых оснований. Если не указано иное, все модификации являются независимыми от последовательности нуклеиновых оснований.

Некоторые конъюгированные соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид (модифицированный или немодифицированный) и необязательно одну или несколько конъюгированных групп и/или концевых групп или состоят из них. Конъюгированные группы состоят из одного или нескольких конъюгированных компонентов и конъюгирующего линкера, который связывает конъюгированный компонент с олигонуклеотидом. Конъюгированные группы могут быть присоединены к любому одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом

внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены к нуклеозиду модифицированного олигонуклеотида в 2'-положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, присоединенные к любому одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы или концевые группы присоединены на 3’- и/или 5’-конце олигонуклеотидов. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 3’-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 3’-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 5’-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 5’-конца олигонуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид является модифицированным. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид соединения имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными матричной РНК (mRNA). В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными pre-mRNA. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными смысловому транскрипту.

Примеры концевых групп включают без ограничения конъюгированные группы, кэп-группы, фосфатные компоненты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо являются модифицированными или немодифицированными.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно соединены с одной или несколькими конъюгированными группами. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы модифицируют одно или несколько свойств присоединенного олигонуклеотида, в том числе без ограничения фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, распределение в тканях, распределение в клетках, поглощение клетками, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например, флуорофоры или репортерные группы, которые делают возможной детекцию олигонуклеотида. Некоторые конъюгированные группы и конъюгированные компоненты были описаны ранее, например холестериновый

компонент (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, *4*, 1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-тритилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, *660*, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 1993, *3*, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, *20*, 533-538), алифатическая цепь, например, додекандиоловые или ундециловые остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.,* 1991, *10*, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, *259*, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, *75*, 49-54), фосфолипид, например, дигексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-O-гексадецил-рац-глицеро-3-H-фосфонат триэтиламмония (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, *18*, 3777-3783), полиаминная или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, *14*, 969-973) или адамантануксусная кислота, пальмитиловый компонент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, *1264,* 229-237), октадециламиновый или гексиламинокарбонилоксихолестериновый компонент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 1996, *277*, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015**,** *4*, e220; и Nishina et al., *Molecular Therapy,* 2008, *16*, 734-740) или кластер GalNAc (например, WO2014/179620).

1. Конъюгированные компоненты

Конъюгированные компоненты включают без ограничения интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы (например, GalNAc), витаминные компоненты, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, полиэфиры, холестерины, тиохолестерины, компоненты, представляющие собой холевую кислоту, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления конъюгированный компонент предусматривает действующее лекарственное вещество, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (*S*)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5-трийодбензойную кислоту, финголимод, флуфенаминовую кислоту, фолиновую кислоту, бензотиадиазид, хлортиазид, диазепин, индометицин, барбитурат, цефалоспорин, сульфамидное лекарственное средство, антидиабетическое средство, антибактериальное средство или антибиотик.

2. Конъюгирующие линкеры

Конъюгированные компоненты присоединены к олигонуклеотидам с помощью конъюгирующих линкеров. В некоторых соединениях конъюгирующий линкер

предусматривает одинарную химическую связь (т. е. конъюгированный компонент присоединен непосредственно к олигонуклеотиду посредством одинарной связи). В некоторых соединениях конъюгированный компонент присоединен к олигонуклеотиду посредством более сложного конъюгирующего линкера, содержащего один или несколько компонентов конъюгирующего линкера, которые представляют собой подзвенья, составляющие конъюгирующий линкер. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит цепочечную структуру, такую как гидрокарбильная цепь, или олигомер из повторяющихся звеньев, таких как этиленгликолевые, нуклеозидные или аминокислотные звенья.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит одну или несколько групп, выбранных из алкильной, амино-, оксо-, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламино. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной, амино-, оксо-, амидной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и амидной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере один фосфоросодержащий компонент. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры, в том числе описанные выше конъюгирующие линкеры, представляют собой бифункциональные связывающие компоненты, например, известные из уровня техники как применимые для присоединения конъюгированных групп к исходным соединениям, таким как олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе. Как правило, бифункциональный связывающий компонент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одна из функциональных групп выбрана для связывания с конкретным сайтом в исходном соединении, а другая выбрана для связывания с конъюгированной группой. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем компоненте, включают без ограничения электрофилы для вступления в реакцию с нуклеофильными группами и нуклеофилы для вступления в реакцию с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления

бифункциональные связывающие компоненты содержат одну или несколько групп, выбранных из амино, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

Примеры конъюгирующих линкеров включают без ограничения пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (AHEX или AHA). Другие конъюгирующие линкеры включают без ограничения замещенный или незамещенный C_1-C_{10}алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10}алкенил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10}алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных замещающих групп включает гидроксил, амино, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат 1-10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды являются модифицированными нуклеозидами. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Как правило, желательно, чтобы линкерные нуклеозиды отщеплялись от соединения после того, как оно достигнет ткани-мишени. Соответственно, линкерные нуклеозиды, как правило, связаны друг с другом и с остальной частью соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из связанных нуклеозидов в определенном количестве или диапазоне количеств и/или характеризующийся определенным процентом комплементарности по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте, и соединение также содержит конъюгированную группу, содержащую конъюгирующий линкер, содержащий

линкерные нуклеозиды, эти линкерные нуклеозиды не учитываются при определении длины олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте. Например, соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и (2) конъюгированную группу, содержащую 1-10 линкерных нуклеозидов, смежных с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении превышает 30. В качестве альтернативы, соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и не содержать конъюгированную группу. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении не превышает 30. Если не указано иное, конъюгирующие линкеры содержат не более 10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 3 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 2 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 1 линкерного нуклеозида.

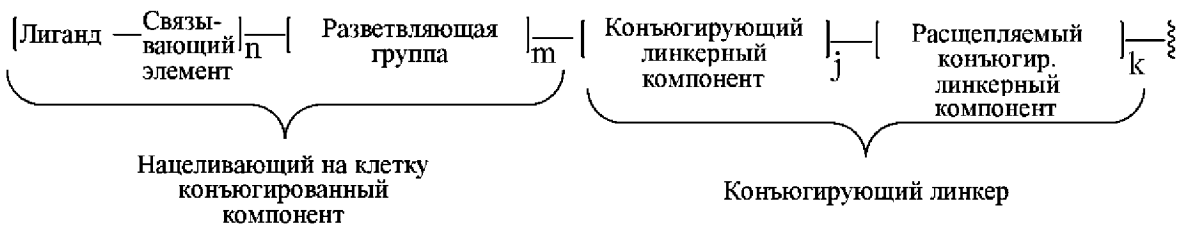
В определенных вариантах осуществления желательно, чтобы конъюгированная группа отщеплялась от олигонуклеотида. Например, при определенных обстоятельствах соединения, содержащие конкретный конъюгированный компонент, лучше поглощаются клетками конкретного типа, однако после поглощения соединения желательно, чтобы конъюгированная группа отщеплялась с высвобождением неконъюгированного или исходного олигонуклеотида. Таким образом, определенные конъюгирующие линкеры могут содержать один или несколько расщепляемых компонентов. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит группу атомов, имеющую одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент избирательно расщепляется внутри клеточного или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент избирательно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из амидной, сложноэфирной, эфирной, одной или обеих сложноэфирных в фосфодиэфирной связи, фосфоэфирной, карбаматной или дисульфидной. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь является одной или обеими из сложноэфирных в фосфодиэфирной связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и конъюгированным компонентом или конъюгированной группой.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит один или несколько линкерных нуклеозидов или состоит из них. В определенных подобных вариантах осуществления один или несколько линкерных нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остальной частью соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, который присоединен к 3'- либо к 5'-концевому нуклеозиду олигонуклеотида посредством фосфатной межнуклеозидной связи и ковалентно присоединен к остальной части конъюгирующего линкера или конъюгированному компоненту посредством фосфатной или фосфотиоатной связи. В определенных подобных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой 2'-дезоксиаденозин.

3. Некоторые конъюгированные компоненты, нацеливающие на клетку

В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа содержит конъюгированный компонент, нацеливающий на клетку. В определенных вариантах осуществления конъюгированная группа имеет общую формулу:



где n равняется от 1 до приблизительно 3, m равняется 0, если n равняется 1, m равняется 1, если n равняется 2 или более, j равняется 1 или 0, и k равняется 1 или 0.

В определенных вариантах осуществления n равняется 1, j равняется 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления n равняется 1, j равняется 0, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 1, j равняется 1, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 2, j равняется 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления n равняется 2, j равняется 0, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 2, j равняется 1, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 3, j равняется 1, и k равняется 0. В определенных вариантах осуществления n равняется 3, j равняется 0, и k равняется 1. В определенных вариантах осуществления n равняется 3, j равняется 1, и k равняется 1.

В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компоненты, нацеливающие на клетку, которые имеют по меньшей мере один связанный лиганд. В определенных вариантах осуществления компоненты, нацеливающие на клетку, содержат два связанных лиганда, ковалентно присоединенных к разветвляющейся группе. В определенных вариантах осуществления компоненты, нацеливающие на клетку, содержат три связанных лиганда, ковалентно присоединенных к разветвляющейся группе.

В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит разветвляющуюся группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, амино-, оксо-, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламиногруппы. В определенных вариантах осуществления разветвляющаяся группа содержит разветвленную алифатическую группу, содержащую группы, выбранные из алкильной, амино-, оксо-, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламиногруппы. В определенных подобных вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильной, амино-, оксо-, амидной и эфирной группы. В определенных подобных вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильной, амино- и эфирной группы. В определенных подобных вариантах осуществления разветвленная алифатическая группа содержит группы, выбранные из алкильной и эфирной группы. В определенных вариантах осуществления разветвляющаяся группа содержит моно- или полициклическую кольцевую систему.

В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент компонента, нацеливающего на клетку, содержит одну или несколько групп, выбранных из

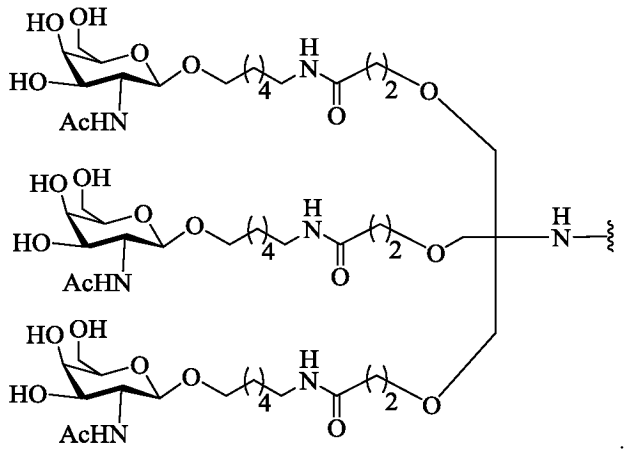
алкильной, замещенной алкильной, эфирной, тиоэфирной, дисульфидной, амино-, оксо-, амидной, фосфодиэфирной и полиэтиленгликолевой в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, эфирной, тиоэфирной, дисульфидной, амино-, оксо-, амидной и полиэтиленгликолевой в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, фосфодиэфирной, эфирной, амино-, оксо- и амидной в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, эфирной, амино-, оксо- и амидной в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, амино- и оксо- в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной и оксо- в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной и фосфодиэфирной в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит по меньшей мере одну фосфорсодержащую связывающую группу или нейтральную связывающую группу. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит цепь длиной от приблизительно 6 до приблизительно 20 атомов. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит цепь длиной от приблизительно 10 до приблизительно 18 атомов. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент содержит цепь длиной приблизительно 10 атомов.

В определенных вариантах осуществления каждый лиганд компонента, нацеливающего на клетку, характеризуется сродством к рецепторам по меньшей мере одного типа на клетке-мишени. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд характеризуется сродством к рецепторам по меньшей мере одного типа на поверхности клетки печени млекопитающего. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд характеризуется сродством к асиалогликопротеиновому рецептору печени (ASGP-R). В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой углевод. В

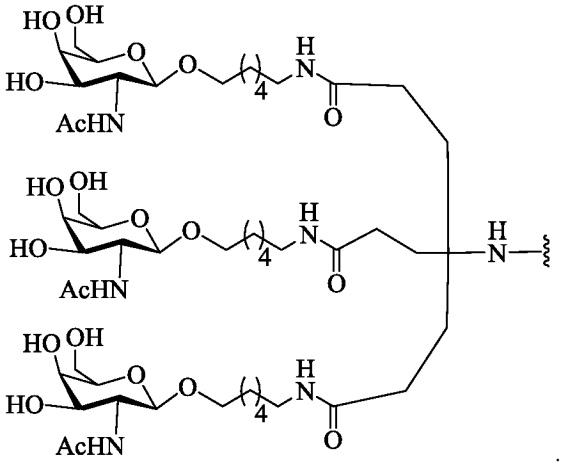
определенных вариантах осуществления каждый лиганд независимо выбран из галактозы, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), маннозы, глюкозы, глюкозамина и фукозы. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 3 GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 2 GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 1 GalNAc-лиганд.

В определенных вариантах осуществления каждый лиганд компонента, нацеливающего на клетку, представляет собой углевод, производное углевода, модифицированный углевод, полисахарид, модифицированный полисахарид или производное полисахарида. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированная группа содержит углеводный кластер (см., например, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting", *Bioconjugate Chemistry*, 2003, *14*, 18-29, или Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel *N*-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asiaglycoprotein Receptor", *J. Med. Chem.* 2004, *47*, 5798-5808). В определенных подобных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой аминосахар или тиосахар. Например, аминосахара могут быть выбраны из любого количества соединений, известных из уровня техники, таких как сиаловая кислота, α-D-галактозамин, β-мурамовая кислота, 2-дезокси-2-метиламино-L-глюкопираноза, 4,6-дидезокси-4-формамидо-2,3-ди-*O*-метил-D-маннопираноза, 2-дезокси-2-сульфоамино-D-глюкопираноза, и *N*-сульфо-D-глюкозамин, и *N*-гликолоил-α-нейраминовая кислота. Например, тиосахара могут быть выбраны из 5-тио-β-D-глюкопиранозы, метил-2,3,4-три-*O*-ацетил-1-тио-6-*O*-тритил-α-D-глюкопиранозида, 4-тио-β-D-галактопиранозы и этил-3,4,6,7-тетра-*O*-ацетил-2-дезокси-1,5-дитио-α-D-глюкогептопиранозида.

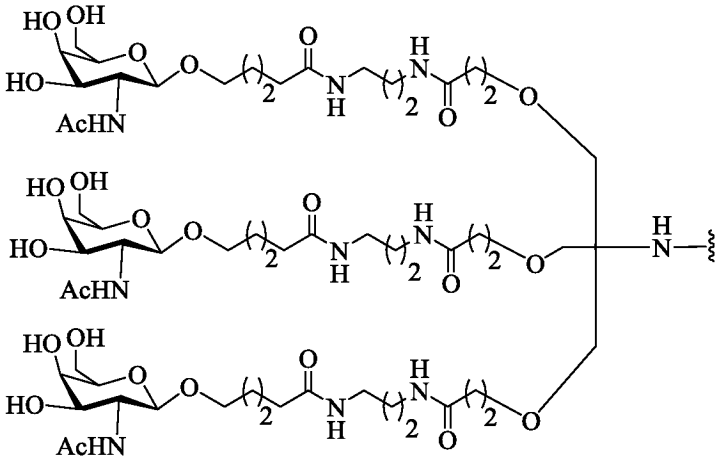
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



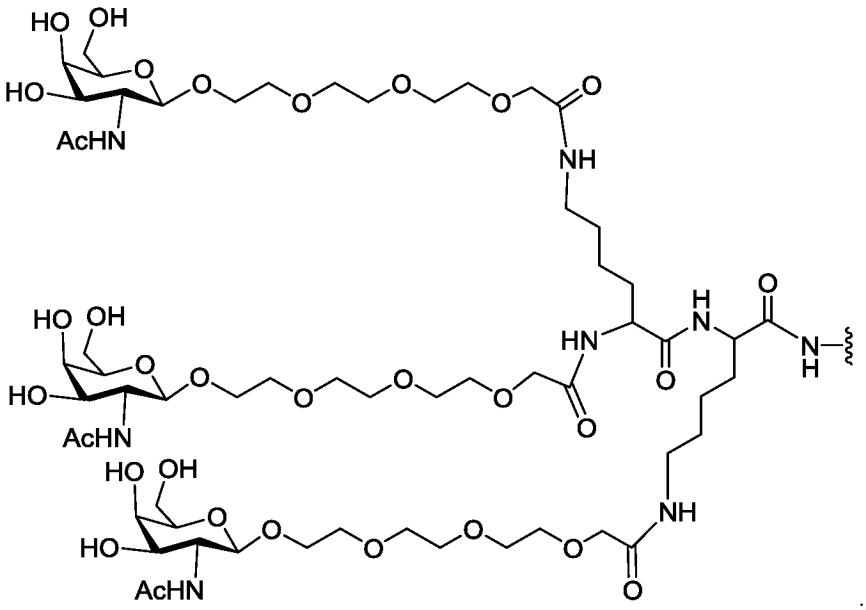
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



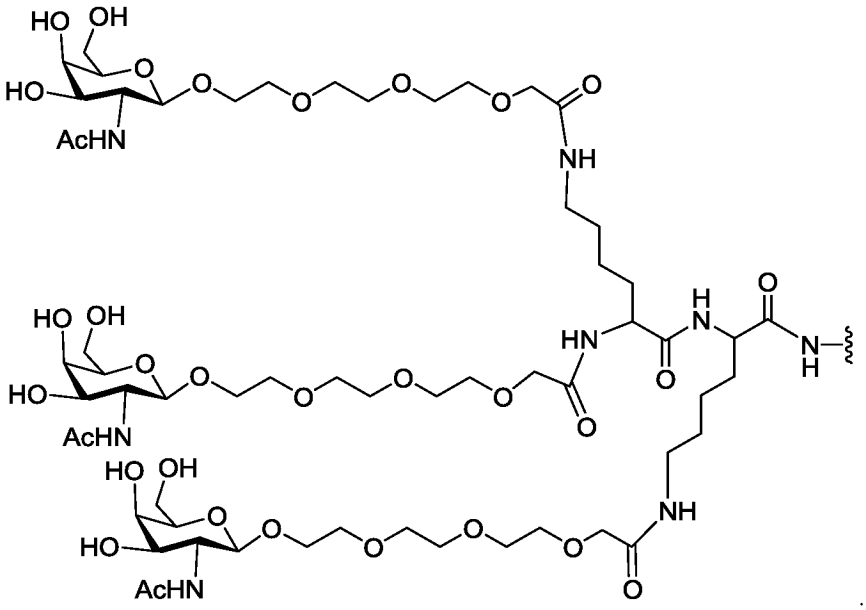
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



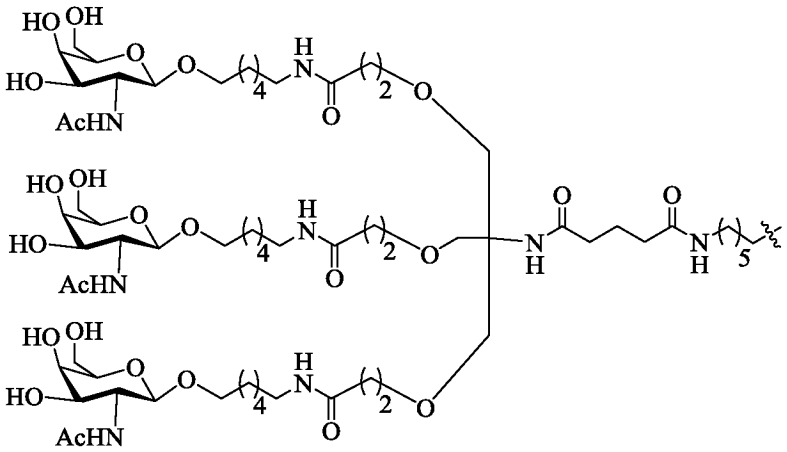
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



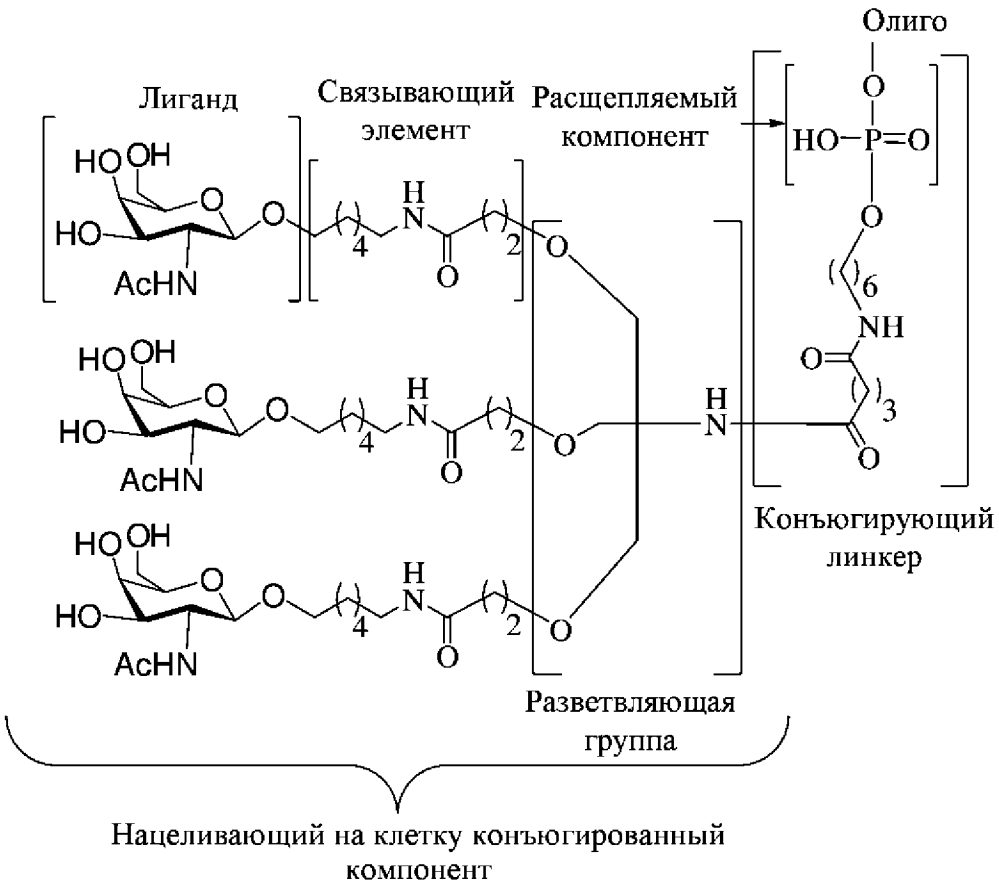
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



В определенных вариантах осуществления соединения содержат конъюгированную группу, описанную в данном документе как “LICA-1”. LICA-1 характеризуется формулой:



В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат LICA-1 и расщепляемый компонент в составе конъюгирующего линкера и характеризуются следующей формулой:



где олиго представляет собой олигонуклеотид.

Иллюстративные патенты США, публикации заявок на патенты США, публикации международных патентных заявок и другие публикации, в которых изложено получение некоторых из вышеупомянутых конъюгированных групп, соединений, содержащих конъюгированные группы, связывающие элементы, конъюгирующие линкеры, разветвляющиеся группы, лиганды, расщепляемые компоненты, а также другие модификации, включают без ограничения US 5994517, US 6300319, US 6660720, US 6906182, US 7262177, US 7491805, US 8106022, US 7723509, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 и WO 2012/037254, Biessen et al., *J. Med. Chem.* 1995, *38*, 1846-1852, Lee et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011,*19*, 2494-2500, Rensen et al., *J. Biol. Chem.* 2001, *276*, 37577-37584, Rensen et al., *J. Med. Chem.* 2004, *47*, 5798-5808, Sliedregt et al., *J. Med. Chem.* 1999, *42*, 609-618, и Valentijn et al., *Tetrahedron,* 1997, *53,* 759-770.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат гэпмерный или полностью модифицированный мотив из сахаров и конъюгированную группу, содержащую по меньшей мере один, два или три GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления соединения содержат конъюгированную группу, которую можно найти в любом из следующих литературных источников: Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee et al., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770; Kim et al., *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765; Kato et al., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato et al., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff et al., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier et al., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin

et al., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; международных заявках WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; патентах США 4751219, 8552163, 6908903, 7262177, 5994517, 6300319, 8106022, 7491805, 7491805, 7582744, 8137695, 6383812, 6525031, 6660720, 7723509, 8541548, 8344125, 8313772, 8349308, 8450467, 8501930, 8158601, 7262177, 6906182, 6620916, 8435491, 8404862, 7851615, опубликованных публикациях заявок на патенты США US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801 и US2009/0203132.

В определенных вариантах осуществления соединения являются однонитевыми. В определенных вариантах осуществления соединения являются двунитевыми.

Композиции и способы составления фармацевтических композиций

Соединения, описанные в данном документе, можно смешивать с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или дозы, подлежащей введению.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений или их соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат модифицированный олигонуклеотид или состоят из него. В определенных подобных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит подходящий фармацевтически приемлемые разбавитель или носитель. В определенных вариантах

осуществления фармацевтическая композиция содержит стерильный физиологический раствор и одно или несколько соединений. В определенных вариантах осуществления такая фармацевтическая композиция состоит из стерильного физиологического раствора и одного или нескольких соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой физиологический раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и стерильную воду. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильного PBS. В определенных вариантах осуществления стерильный PBS представляет собой PBS фармацевтической степени чистоты. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или дозы, подлежащей введению.

Соединение, описанное в данном документе, нацеленное на нуклеиновую кислоту HSD17B13, можно применять в фармацевтических композициях путем объединения соединения с подходящим фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду, такую как стерильная вода, подходящая для инъекций. Соответственно, в одном варианте осуществления в способах, описанных в данном документе, используют фармацевтическую композицию, содержащую соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту HSD17B13, и фармацевтически приемлемый разбавитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или состоит из него.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, предусмотренные в данном документе, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров или любой другой олигонуклеотид, которые при введении животному, в том числе человеку, способны предоставить ему (непосредственно или опосредованно) их биологически активный метаболит или остаток. В определенных

вариантах осуществления соединения представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид или состоит из него. Соответственно, например, настоящее изобретение также охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли таких пролекарств и другие биоэквиваленты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения натриевые и калиевые соли.

Пролекарство может предусматривать включение дополнительных нуклеозидов на одном или обоих концах соединения, которые отщепляются под действием эндогенных нуклеаз в организме с образованием активного соединения.

В определенных вариантах осуществления соединения или композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

ПРИМЕРЫ

В приведенных ниже примерах описан способ скрининга для идентификации соединений, нацеленных на HSD17B13.

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

Несмотря на то, что в перечне последовательностей, прилагаемом к данной подаваемой заявке, каждая последовательность в соответствии с установленными требованиями идентифицирована как “РНК” либо как “ДНК”, в действительности эти последовательности могут быть модифицированы с помощью любой комбинации химических модификаций. Специалист в данной области легко поймет, что такое обозначение, как “РНК” или “ДНК”, для описания модифицированных олигонуклеотидов в некоторых случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2’-ОН-сахарный фрагмент и тиминовое основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2’-ОН вместо природного 2’-Н в ДНК), или как РНК, имеющая модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо природного урацила в РНК).

Соответственно, подразумевается, что последовательности нуклеиновых кислот, предусмотренные в данном документе, в том числе без ограничения приведенные в перечне последовательностей, охватывают нуклеиновые кислоты, содержащие любую комбинацию из природных или модифицированных РНК и/или ДНК, в том числе без ограничения такие нуклеиновые кислоты с модифицированными нуклеиновыми основаниями. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигонуклеотид, который имеет

последовательность нуклеиновых оснований “ATCGATCG”, охватывает любые олигонуклеотиды, имеющие такую последовательность нуклеиновых оснований, независимо от того, являются ли они модифицированными или немодифицированными, в том числе без ограничения такие соединения, которые содержат основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность “AUCGAUCG”, и соединения, имеющие несколько оснований ДНК и несколько оснований РНК, такие как “AUCGATCG”, а также соединения, имеющие другие модифицированные нуклеиновые основания, такие как “AT^{m}CGAUCG,” где ^{m}C указывает на цитозиновое основание, содержащее метильную группу в 5-положении.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или несколько асимметричных центров и поэтому образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные конфигурации, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S), как α или β, как например в случае аномеров сахаров, или как (D) или (L), как например в случае аминокислот и т. д. Соединения, представленные в данном документе, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Представленные в данном документе соединения, которые изображены или описаны как имеющие неопределенную стереохимию, включают все такие возможные изомеры, в том числе их стереослучайные и оптически чистые формы. Подобным образом включены все таутомерные формы соединений, представленных в данном документе, если не указано иное. Если не указано иное, подразумевается, что олигомерные соединения и модифицированные олигонуклеотиды, описанные в данном документе, включают соответствующие солевые формы.

Соединения, описанные в данном документе, включают вариации, в которых один или несколько атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения согласно данному документу, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замещения дейтерием каждого из атомов водорода ^{1}H. Изотопные замещения, охватываемые соединениями согласно данному документу, включают без ограничения ^{2}H или ^{3}H вместо ^{1}H, ^{13}C или ^{14}C вместо ^{12}C, ^{15}N вместо ^{14}N, ^{17}O или ^{18}O вместо ^{16}O, а также ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S или ^{36}S вместо ^{32}S.

Хотя некоторые описанные в данном документе соединения, композиции и способы были конкретно описаны в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нижеследующие примеры служат только для иллюстрации соединений,

описанных в данном документе, и не подразумевают их ограничение. Каждая из ссылок, упомянутая в настоящей заявке, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Пример 1. Антисмысловое подавление человеческого HSD17B13 в клетках HepaRG с помощью cEt-гэпмеров

Синтезировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте HSD17B13, и тестировали их эффект в отношении уровней РНК HSD17B13 in vitro. Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого отдельного эксперимента представлены в приведенных ниже таблицах.

Все модифицированные олигонуклеотиды являлись cEt-гэпмерами 3-10-3 (т. е. имели центральный гэп-сегмент из десяти 2'-дезоксинуклеозидов, фланкированный с каждой стороны фланговыми сегментами, каждый из которых содержал три cEt-модифицированных нуклеозида). Межнуклеозидные связи на всем протяжении каждого модифицированного олигонуклеотида представляли собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые нуклеиновые основания на всем протяжении каждого модифицированного олигонуклеотида представляли собой 5-метилцитозин.

"Стартовый сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5'-концу в последовательности-мишени, по отношению к которой модифицированный олигонуклеотид комплементарен. "Стоп-сайт" указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 3'-концу в последовательности-мишени, по отношению к которой модифицированный олигонуклеотид комплементарен. Как показано в приведенных ниже таблицах, модифицированный олигонуклеотид является комплементарным либо по отношению к mRNA HSD17B13 человека, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 1 (в GENBANK под номером доступа NM_178135.4), либо по отношению к геномной последовательности HSD17B13 человека, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 2 (комплементарной по отношению к последовательности в GENBANK под номером доступа NC_000004.12 с отсеченными нуклеотидами 87301001-87326000), либо по отношению к ним обоим. 'N/A' указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен со 100% комплементарностью по отношению к конкретной последовательности-мишени.

Культивируемые клетки HepaRG при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью 1000 нМ

модифицированного олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток, и измеряли уровни РНК HSD17B13 с помощью количественной RT-PCR в реальном времени. Набор праймеров и зондов для человека RTS43553 (прямая последовательность AGACTACAGAAGTTTCTTCCTGAAC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 5, обратная последовательность CATCTCTGGCTGGAGCTTATTT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 6, последовательность зонда TTTGAAGCAGTGGTTGGCCACAAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 7) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК HSD17B13 нормализовали по общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Как используется в настоящем документе, значение ‘0’ указывает на то, что обработка модифицированным олигонуклеотидом не приводила к подавлению уровней mRNA HSD17B13. Звездочка (*) указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид является комплементарным транскрипту-мишени в пределах области ампликона содержащихся в наборе праймеров и зондов, и поэтому соответствующие данные не являются достоверными. В таких случаях для того, чтобы точно оценить активность и эффективность таких модифицированных олигонуклеотидов, необходимо прибегнуть к дополнительному использованию альтернативного набора праймеров и зондов.

Таблица 1

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245068	1	16	3095	3110	GGAGGAGGTACTGTCT	44	8
1245094	59	74	3153	3168	GATGTTCATGGCTTTG	81	9
1245120	111	126	3205	3220	ACTCCAAGTAGGAGTA	0	10
124514	181	196	3275	3290	GCTCCAGTAATGA	34	11

6					GAA		
1245172	251	266	3345	3360	ATCCCACAGAACCAAT	34	12
1245198	299	314	7588	7603	TAGTTTTCGGCACTCA	35	13
1245224	359	374	7648	7663	AGAGCGATAGATCTCT	8	14
1245250	402	417	8796	8811	CCACGATTGTTACATC	42	15
1245276	432	447	8826	8841	CGGCTGGATATACTGT	35	16
1245302	473	488	8867	8882	AAATGTCTTGGTAATC	30	17
1245328	515	530	10401	10416	AAGTGCTTTTGTGATC	41	18
1245354	561	576	10447	10462	CCACTGTGACGATGTG	0	19
1245380	614	629	N/A	N/A	GCTGGAACAATATGGG	36	20
1245406	670	685	12088	12103	CCCAAGGCCTGAAGTT	61	21
1245432	759	774	15640	15655	ATACAGGCCATAATCT	0	22
1245458	790	805	15671	15686	ATCAGACTTCTTACGA	45	23
1245484	842	857	15723	15738	ATTGATATACGATGGA	31	24
12455100*	907	922	20722	20737	TTCTGCATACGATTTA	83	25
12455536*	973	988	20788	20803	TCTGGCTGGAGCTTAT	85	26
1245562	1014	1029	20829	20844	CATTGATTCGAAACTA	40	27
124558	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGCTA	30	28

8					GTG		
1245614	1260	1275	21075	21090	GGTAGCTTTTGTCCAC	66	29
1245640	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAACCTTCC	70	30
1245666	1341	1356	21156	21171	TGGCTACAGATTGGAA	55	31
1245692	1385	1400	21200	21215	TTAGCTGTGCACTCAT	61	32
1245718	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGATAAAG	49	33
1245744	1499	1514	21314	21329	AGAGTTGCACCGTTTT	76	34
1245770	1558	1573	21373	21388	CACTTTTGGTGGACTT	21	35
1245796	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTCATAA	69	36
1245822	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACCAAGG	72	37
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	55	38
1245848	1772	1787	21587	21602	ATAGCCAGTACAGTTC	65	39
1245874	2177	2192	21992	22007	GGAGTCGGATTATTTT	41	40
1245900	2244	2259	22059	22074	GTCCATGCAAAAGCAT	62	41
1245926	N/A	N/A	3405	3420	AATACATATCTTACTC	37	42
1245952	N/A	N/A	3552	3567	GTCATAAAAATCGCTG	72	43
1245978	N/A	N/A	3948	3963	GAAAAGCCTGACTCAC	48	44
124600	N/A	N/A	4517	4532	CATCAAGCCCTTTT	23	45

4					CA		
1246030	N/A	N/A	5078	5093	CTAAAGGAGATCTGAG	47	46
1246056	N/A	N/A	5222	5237	TAGCTTAAACTCCAAT	60	47
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	87	48
1246082	N/A	N/A	5817	5832	CTCAAAGTCAGTATCC	70	49
1246108	N/A	N/A	5989	6004	GGCAAGGATACCTGAA	67	50
1246134	N/A	N/A	6233	6248	CTCATTTATGTACCAA	87	51
1246160	N/A	N/A	6474	6489	TATGTAATAGGCAGTA	62	52
1246186	N/A	N/A	7482	7497	GACAATTAACATTCGG	69	53
1246212	N/A	N/A	7951	7966	CTAGGAAGTGATCCAT	66	54
1246238	N/A	N/A	8243	8258	CTAATAACTACATGAC	18	55
1246264	N/A	N/A	8694	8709	TCCAAAGATGAGAGTC	17	56
1246290	N/A	N/A	9002	9017	GCAAAGATCTGGCCAG	22	57
1246316	N/A	N/A	9348	9363	TCCAAAAGTGTCCTCG	31	58
1246342	N/A	N/A	9518	9533	CTACACTAATATTGAG	20	59
1246368	N/A	N/A	9715	9730	AGTGAACATACATTGT	48	60
1246394	N/A	N/A	9981	9996	ATTAAGACAGTTGAGT	34	61
124642	N/A	N/A	10211	10226	ATTTATTGGTATGG	46	62

0					TA		
1246446	N/A	N/A	10730	10745	CTGTAATTGGCTCTTG	28	63
1246472	N/A	N/A	11261	11276	TCTTATCTTGGGCACC	44	64
1246498	N/A	N/A	11742	11757	TCCATTGAATCTTCAA	57	65
1246524	N/A	N/A	11985	12000	GAAACCAATCCTCAGC	3	66
1246550	N/A	N/A	12421	12436	TGGTAACGGTGATCAA	74	67
1246576	N/A	N/A	12624	12639	TTAAGCAGATGGCTTA	0	68
1246602	N/A	N/A	12761	12776	ACAGAGAATTGTTTAG	39	69
1246628	N/A	N/A	13605	13620	AGACAATACAGGATAG	15	70
1246654	N/A	N/A	13862	13877	CCTTAGGAAAGCTCAT	29	71
1246680	N/A	N/A	14041	14056	ATCAATGCCTTAGCCC	38	72
1246706	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATTGAGT	86	73
1246732	N/A	N/A	14399	14414	ATTCATAAACATAGGC	36	74
1246758	N/A	N/A	14730	14745	ACTCTAAATACCCTTG	16	75
1246784	N/A	N/A	15316	15331	GGATTAATCATGGGAC	44	76
1246810	N/A	N/A	15405	15420	TCATAGCTCACTTAGT	0	77
1246836	N/A	N/A	15775	15790	TTTAGTATTTGGGTGT	21	78
124686	N/A	N/A	16407	16422	CAATTGCTCTATA	15	79

2					GAT		
1246888	N/A	N/A	17767	17782	AGCATATTCATTTGGC	61	80
1246914	N/A	N/A	18033	18048	AGTTTATATGGATTTG	67	81
1246940	N/A	N/A	18816	18831	CTAGTAATTGCATCTG	57	82
1246966	N/A	N/A	19445	19460	CTGGGATAGTGGAGGA	21	83
1246992	N/A	N/A	19686	19701	GCTAAAAGCTCACCAA	26	84
1247018	N/A	N/A	19902	19917	GATACCCAGGTTGCTT	53	85
1247044	N/A	N/A	20186	20201	ATTAGAAGTCAGCCCA	42	86
1247070	N/A	N/A	20401	20416	GCTATAGTAATTGCTA	33	87

Таблица 2

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245069	2	17	3096	3111	GGGAGGAGGTACTGTC	35	88
1245095	61	76	3155	3170	ATGATGTTCATGGCTT	72	89
1245121	112	127	3206	3221	GACTCCAAGTAGGAGT	0	90
1245147	182	197	3276	3291	AGCTCCAGTAATGAGA	26	91
124517	263	278	N/A	N/A	GCGCTTATTAATAT	3	92

3					CC		
1245199	300	315	7589	7604	CTAGTTTTCGGCACTC	33	93
1245225	360	375	7649	7664	GAGAGCGATAGATCTC	1	94
1245251	403	418	8797	8812	ACCACGATTGTTACAT	34	95
1245277	433	448	8827	8842	TCGGCTGGATATACTG	23	96
1245303	476	491	8870	8885	CTCAAATGTCTTGGTA	29	97
1245329	516	531	10402	10417	GAAGTGCTTTTGTGAT	34	98
1245355	562	577	10448	10463	GCCACTGTGACGATGT	9	99
1245381	615	630	N/A	N/A	TGCTGGAACAATATGG	36	100
1245407	671	686	12089	12104	TCCCAAGGCCTGAAGT	43	101
1245433	760	775	15641	15656	AATACAGGCCATAATC	16	102
1245459	791	806	15672	15687	TATCAGACTTCTTACG	59	103
1245485	843	858	15724	15739	TATTGATATACGATGG	16	104
12455111*	908	923	20723	20738	ATTCTGCATACGATTT	89	105
12455537*	974	989	20789	20804	CTCTGGCTGGAGCTTA	86	106
1245563	1015	1030	20830	20845	GCATTGATTCGAAACT	66	107
1245589	1089	1104	20904	20919	TTTGACTGCTGCTAGT	21	108
124561	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTTGTC	56	109

5					CA		
1245641	1315	1330	21130	21145	ACAGTCTTAAACCTTC	76	110
1245667	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGATTGGA	72	111
1245693	1386	1401	21201	21216	CTTAGCTGTGCACTCA	60	112
1245719	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGAGATAA	60	113
1245745	1500	1515	21315	21330	TAGAGTTGCACCGTTT	58	114
1245771	1559	1574	21374	21389	CCACTTTTGGTGGACT	17	115
1245797	1618	1633	21433	21448	TCGGTCACCTTTCATA	64	116
1245823	1711	1726	21526	21541	CATCTCTGGGACCAAG	51	117
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	46	38
1245849	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTACAGTT	46	118
1245875	2178	2193	21993	22008	GGGAGTCGGATTATTT	33	119
1245901	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAAAAGCA	77	120
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	90	121
1245953	N/A	N/A	3553	3568	TGTCATAAAAATCGCT	57	122
1245979	N/A	N/A	3962	3977	TACTAATGTCCAAGGA	77	123
1246005	N/A	N/A	4529	4544	AAGGTTAGATTTCATC	80	124
124603	N/A	N/A	5079	5094	CCTAAAGGAGATC	48	125

1					TGA		
1246057	N/A	N/A	5225	5240	CTTTAGCTTAAACTCC	69	126
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	84	48
1246083	N/A	N/A	5833	5848	GATGTTAGGACCCAGT	64	127
1246109	N/A	N/A	5990	6005	AGGCAAGGATACCTGA	42	128
1246135	N/A	N/A	6298	6313	GGAGATATAACATTAC	70	129
1246161	N/A	N/A	6475	6490	CTATGTAATAGGCAGT	73	130
1246187	N/A	N/A	7483	7498	AGACAATTAACATTCG	62	131
1246213	N/A	N/A	7952	7967	ACTAGGAAGTGATCCA	58	132
1246239	N/A	N/A	8244	8259	CCTAATAACTACATGA	3	133
1246265	N/A	N/A	8695	8710	ATCCAAAGATGAGAGT	5	134
1246291	N/A	N/A	9003	9018	GGCAAAGATCTGGCCA	10	135
1246317	N/A	N/A	9349	9364	GTCCAAAAGTGTCCTC	35	136
1246343	N/A	N/A	9526	9541	CCTAGATTCTACACTA	14	137
1246369	N/A	N/A	9718	9733	GATAGTGAACATACAT	54	138
1246395	N/A	N/A	9983	9998	GTATTAAGACAGTTGA	45	139
1246421	N/A	N/A	10212	10227	AATTTATTGGTATGGT	30	140
124644	N/A	N/A	10831	10846	GTAAACGACTCTG	8	141

7					TAA		
1246473	N/A	N/A	11308	11323	GCACAAGCACACTGTA	7	142
1246499	N/A	N/A	11758	11773	CTACATGTAAGGTTTT	11	143
1246525	N/A	N/A	12000	12015	TAGCTAAGGGAGAGTG	9	144
1246551	N/A	N/A	12429	12444	AGACAGGGTGGTAACG	51	145
1246577	N/A	N/A	12625	12640	GTTAAGCAGATGGCTT	41	146
1246603	N/A	N/A	12765	12780	CTCAACAGAGAATTGT	29	147
1246629	N/A	N/A	13612	13627	GCTTTGAAGACAATAC	42	148
1246655	N/A	N/A	13863	13878	CCCTTAGGAAAGCTCA	37	149
1246681	N/A	N/A	14042	14057	TATCAATGCCTTAGCC	15	150
1246707	N/A	N/A	14200	14215	TTATTATGTGATTGAG	23	151
1246733	N/A	N/A	14432	14447	ACTGAAGGCTGTGTAC	14	152
1246759	N/A	N/A	14731	14746	AACTCTAAATACCCTT	28	153
1246785	N/A	N/A	15317	15332	AGGATTAATCATGGGA	37	154
1246811	N/A	N/A	15407	15422	TTTCATAGCTCACTTA	16	155
1246837	N/A	N/A	15787	15802	CTCTATTGGTGTTTTA	32	156
1246863	N/A	N/A	16416	16431	AATACTCCCCAATTGC	0	157
124688	N/A	N/A	17780	17795	AGAAGATATTATC	64	158

9					AGC		
1246915	N/A	N/A	18087	18102	CACCAATGCAGTTTGT	42	159
1246941	N/A	N/A	18817	18832	GCTAGTAATTGCATCT	47	160
1246967	N/A	N/A	19474	19489	GCTATAACTGGAAGGA	58	161
1246993	N/A	N/A	19687	19702	TGCTAAAAGCTCACCA	49	162
1247019	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCCAGGTT	37	163
1247045	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTCAGCCC	27	164
1247071	N/A	N/A	20402	20417	GGCTATAGTAATTGCT	13	165

Таблица 3

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245070	5	20	3099	3114	CTAGGGAGGAGGTACT	29	166
1245096	62	77	3156	3171	GATGATGTTCATGGCT	86	167
1245122	113	128	3207	3222	CGACTCCAAGTAGGAG	10	168
1245148	200	215	3294	3309	CCTGCCTATTCCATGC	24	169
1245174	264	279	N/A	N/A	CGCGCTTATTAATATC	6	170
124520	301	316	7590	7605	CCTAGTTTTCGGCA	62	171

0					CT		
1245226	361	376	7650	7665	AGAGAGCGATAGATCT	15	172
1245252	404	419	8798	8813	CACCACGATTGTTACA	36	173
1245278	434	449	8828	8843	ATCGGCTGGATATACT	10	174
1245304	477	492	8871	8886	CCTCAAATGTCTTGGT	6	175
1245330	524	539	10410	10425	CGATGGAAGAAGTGCT	3	176
1245356	563	578	10449	10464	AGCCACTGTGACGATG	10	177
1245382	616	631	N/A	N/A	TTGCTGGAACAATATG	20	178
1245408	688	703	12106	12121	GTTTTGATACCAGTTT	67	179
1245434	761	776	15642	15657	CAATACAGGCCATAAT	0	180
1245460	792	807	15673	15688	CTATCAGACTTCTTAC	39	181
1245486	844	859	15725	15740	ATATTGATATACGATG	0	182
1245512*	909	924	20724	20739	TATTCTGCATACGATT	81	183
1245538*	975	990	20790	20805	TCTCTGGCTGGAGCTT	90	184
1245564	1016	1031	20831	20846	AGCATTGATTCGAAAC	70	185
1245590	1090	1105	20905	20920	GTTTGACTGCTGCTAG	58	186
1245616	1262	1277	21077	21092	GAGGTAGCTTTTGTCC	59	187
124564	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAAC	82	188

2					CTT		
1245668	1343	1358	21158	21173	CATGGCTACAGATTGG	54	189
1245694	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGCACTC	69	190
1245720	1426	1441	21241	21256	TGTCCAGGTTGAGATA	48	191
1245746	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCACCGTT	57	192
1245772	1560	1575	21375	21390	TCCACTTTTGGTGGAC	16	193
1245798	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTTTCAT	85	194
1245824	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGGGACCAA	78	195
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	64	38
1245850	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTACAGT	64	196
1245876	2179	2194	21994	22009	TGGGAGTCGGATTATT	44	197
1245902	2246	2261	22061	22076	TAGTCCATGCAAAAGC	66	198
1245928	N/A	N/A	3434	3449	AAGTAGATGGTAAGTC	85	199
1245954	N/A	N/A	3554	3569	ATGTCATAAAAATCGC	53	200
1245980	N/A	N/A	3963	3978	ATACTAATGTCCAAGG	89	201
1246006	N/A	N/A	4535	4550	GATTTGAAGGTTAGAT	47	202
1246032	N/A	N/A	5080	5095	GCCTAAAGGAGATCTG	67	203
124605	N/A	N/A	5239	5254	TAGCAAAACACTT	21	204

8					GCT		
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	87	48
1246084	N/A	N/A	5834	5849	GGATGTTAGGACCCAG	81	205
1246110	N/A	N/A	6035	6050	ATACTTTTCCGTCTCA	90	206
1246136	N/A	N/A	6303	6318	CTCTAGGAGATATAAC	49	207
1246162	N/A	N/A	6476	6491	ACTATGTAATAGGCAG	85	208
1246188	N/A	N/A	7681	7696	AAATTTGTGAACCTGC	26	209
1246214	N/A	N/A	7953	7968	AACTAGGAAGTGATCC	58	210
1246240	N/A	N/A	8245	8260	ACCTAATAACTACATG	0	211
1246266	N/A	N/A	8703	8718	CCAATATAATCCAAAG	28	212
1246292	N/A	N/A	9006	9021	TAAGGCAAAGATCTGG	46	213
1246318	N/A	N/A	9350	9365	CGTCCAAAAGTGTCCT	53	214
1246344	N/A	N/A	9527	9542	CCCTAGATTCTACACT	22	215
1246370	N/A	N/A	9719	9734	GGATAGTGAACATACA	62	216
1246396	N/A	N/A	9984	9999	TGTATTAAGACAGTTG	34	217
1246422	N/A	N/A	10335	10350	CCAAATCAGGTAGTTT	13	218
1246448	N/A	N/A	10832	10847	AGTAAACGACTCTGTA	33	219
124647	N/A	N/A	11385	11400	TTTTAGTCAGGTA	3	220

4					GAG		
1246500	N/A	N/A	11761	11776	ATCCTACATGTAAGGT	24	221
1246526	N/A	N/A	12002	12017	GTTAGCTAAGGGAGAG	18	222
1246552	N/A	N/A	12433	12448	TTAAAGACAGGGTGGT	21	223
1246578	N/A	N/A	12626	12641	TGTTAAGCAGATGGCT	39	224
1246604	N/A	N/A	12777	12792	AATGAGGCGGCACTCA	20	225
1246630	N/A	N/A	13639	13654	TGACAATGTGCAGCTC	64	226
1246656	N/A	N/A	13864	13879	ACCCTTAGGAAAGCTC	52	227
1246682	N/A	N/A	14043	14058	ATATCAATGCCTTAGC	32	228
1246708	N/A	N/A	14202	14217	GATTATTATGTGATTG	39	229
1246734	N/A	N/A	14435	14450	TATACTGAAGGCTGTG	44	230
1246760	N/A	N/A	14800	14815	GAATTGCTCACCCTTT	24	231
1246786	N/A	N/A	15318	15333	TAGGATTAATCATGGG	47	232
1246812	N/A	N/A	15418	15433	CAGTAGGTGTGTTTCA	47	233
1246838	N/A	N/A	15793	15808	AAAAAGCTCTATTGGT	0	234
1246864	N/A	N/A	16424	16439	GATATGTCAATACTCC	59	235
1246890	N/A	N/A	17857	17872	CATTTGAAGTCTATAC	21	236
124691	N/A	N/A	18091	18106	GATACACCAATGC	73	237

6					AGT		
1246942	N/A	N/A	18818	18833	TGCTAGTAATTGCATC	17	238
1246968	N/A	N/A	19475	19490	GGCTATAACTGGAAGG	52	239
1246994	N/A	N/A	19688	19703	ATGCTAAAAGCTCACC	50	240
1247020	N/A	N/A	19907	19922	CTTAAGATACCCAGGT	36	241
1247046	N/A	N/A	20188	20203	TTATTAGAAGTCAGCC	36	242
1247072	N/A	N/A	20403	20418	TGGCTATAGTAATTGC	34	243

Таблица 4

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245071	6	21	3100	3115	CCTAGGGAGGAGGTAC	34	244
1245097	63	78	3157	3172	GGATGATGTTCATGGC	82	245
1245123	114	129	3208	3223	ACGACTCCAAGTAGGA	24	246
1245149	202	217	3296	3311	TGCCTGCCTATTCCAT	40	247
1245175	265	280	N/A	N/A	CCGCGCTTATTAATAT	21	248
1245201	302	317	7591	7606	GCCTAGTTTTCGGCAC	12	249
124522	362	377	7651	7666	TAGAGAGCGATAG	22	250

7					ATC		
1245253	405	420	8799	8814	TCACCACGATTGTTAC	34	251
1245279	435	450	8829	8844	GATCGGCTGGATATAC	7	252
1245305	478	493	8872	8887	ACCTCAAATGTCTTGG	17	253
1245331	525	540	10411	10426	TCGATGGAAGAAGTGC	34	254
1245357	566	581	10452	10467	TGAAGCCACTGTGACG	49	255
1245383	623	638	12041	12056	GGCAAATTTGCTGGAA	54	256
1245409	689	704	12107	12122	GGTTTTGATACCAGTT	58	257
1245435	762	777	15643	15658	CCAATACAGGCCATAA	38	258
1245461	793	808	15674	15689	TCTATCAGACTTCTTA	49	259
1245487	845	860	15726	15741	GATATTGATATACGAT	2	260
1245513*	910	925	20725	20740	ATATTCTGCATACGAT	36	261
1245539*	977	992	20792	20807	CATCTCTGGCTGGAGC	79	262
1245565	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTCGAAA	69	263
1245591	1091	1106	20906	20921	CGTTTGACTGCTGCTA	58	264
1245617	1263	1278	21078	21093	GGAGGTAGCTTTTGTC	43	265
1245643	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAAACCT	64	266
124566	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAGA	56	267

9					TTG		
1245695	1388	1403	21203	21218	CTCTTAGCTGTGCACT	53	268
1245721	1427	1442	21242	21257	ATGTCCAGGTTGAGAT	55	269
1245747	1502	1517	21317	21332	AATAGAGTTGCACCGT	48	270
1245773	1561	1576	21376	21391	GTCCACTTTTGGTGGA	14	271
1245799	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCACCTTTCA	66	272
1245825	1713	1728	21528	21543	AACATCTCTGGGACCA	74	273
1245851	1775	1790	21590	21605	GTAATAGCCAGTACAG	77	274
1245877	2180	2195	21995	22010	GTGGGAGTCGGATTAT	37	275
1245903	2251	2266	22066	22081	GAGGATAGTCCATGCA	59	276
1245929	N/A	N/A	3437	3452	GATAAGTAGATGGTAA	59	277
1245955	N/A	N/A	3573	3588	TTCTATCAACCTGCAC	62	278
1245981	N/A	N/A	3964	3979	AATACTAATGTCCAAG	65	279
1246007	N/A	N/A	4572	4587	ATATAGCCCTTTCCCC	26	280
1246033	N/A	N/A	5081	5096	CGCCTAAAGGAGATCT	59	281
1246059	N/A	N/A	5241	5256	GTTAGCAAAACACTTG	71	282
1246085	N/A	N/A	5840	5855	AAACATGGATGTTAGG	56	283
124611	N/A	N/A	6036	6051	TATACTTTTCCGTC	71	284

1					TC		
1246137	N/A	N/A	6305	6320	TACTCTAGGAGATATA	33	285
1246163	N/A	N/A	6478	6493	CAACTATGTAATAGGC	79	286
1246189	N/A	N/A	7684	7699	AAGAAATTTGTGAACC	21	287
1246215	N/A	N/A	7973	7988	AGTTAATAGGACTAAA	13	288
1246241	N/A	N/A	8246	8261	AACCTAATAACTACAT	0	289
1246267	N/A	N/A	8705	8720	GACCAATATAATCCAA	34	290
1246293	N/A	N/A	9009	9024	GATTAAGGCAAAGATC	25	291
1246319	N/A	N/A	9373	9388	CTAGAACACTTGCCTC	25	292
1246345	N/A	N/A	9540	9555	GAATCCAGATCTGCCC	29	293
1246371	N/A	N/A	9721	9736	GAGGATAGTGAACATA	50	294
1246397	N/A	N/A	9985	10000	CTGTATTAAGACAGTT	41	295
1246423	N/A	N/A	10336	10351	TCCAAATCAGGTAGTT	22	296
1246449	N/A	N/A	10833	10848	GAGTAAACGACTCTGT	43	297
1246475	N/A	N/A	11386	11401	CTTTTAGTCAGGTAGA	33	298
1246501	N/A	N/A	11780	11795	GCTTAATGTTCAGTTT	50	299
1246527	N/A	N/A	12009	12024	AAGCATTGTTAGCTAA	11	300
124655	N/A	N/A	12465	12480	ATTTATTTGCTGGT	47	301

3					CC		
1246579	N/A	N/A	12647	12662	TATACTAGGATTAGAA	2	302
1246605	N/A	N/A	12778	12793	AAATGAGGCGGCACTC	20	303
1246631	N/A	N/A	13704	13719	AATGTAAGAAGCCACG	26	304
1246657	N/A	N/A	13881	13896	CCCAAGAGTGGCAGGA	29	305
1246683	N/A	N/A	14044	14059	CATATCAATGCCTTAG	29	306
1246709	N/A	N/A	14205	14220	GCAGATTATTATGTGA	59	307
1246735	N/A	N/A	14436	14451	TTATACTGAAGGCTGT	23	308
1246761	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCAAGCTA	69	309
1246787	N/A	N/A	15319	15334	CTAGGATTAATCATGG	65	310
1246813	N/A	N/A	15420	15435	TCCAGTAGGTGTGTTT	47	311
1246839	N/A	N/A	16116	16131	CTCTATTGGGCCAGGC	46	312
1246865	N/A	N/A	16461	16476	GATATTATGTTCTTGG	59	313
1246891	N/A	N/A	17909	17924	GGAAATTGTTGCTGTT	46	314
1246917	N/A	N/A	18097	18112	GAAATTGATACACCAA	67	315
1246943	N/A	N/A	18819	18834	ATGCTAGTAATTGCAT	16	316
1246969	N/A	N/A	19484	19499	AGAATTAAGGGCTATA	45	317
124699	N/A	N/A	19689	19704	GATGCTAAAAGCT	46	318

5					CAC		
1247021	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATACCCAGG	58	319
1247047	N/A	N/A	20189	20204	GTTATTAGAAGTCAGC	56	320
1247073	N/A	N/A	20415	20430	AATTATGCCTTGTGGC	19	321

Таблица 5

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245072	7	22	3101	3116	TCCTAGGGAGGAGGTA	33	322
1245098	64	79	3158	3173	AGGATGATGTTCATGG	88	323
1245124	115	130	3209	3224	AACGACTCCAAGTAGG	27	324
1245150	205	220	3299	3314	GTCTGCCTGCCTATTC	53	325
1245176	266	281	N/A	N/A	ACCGCGCTTATTAATA	4	326
1245202	303	318	7592	7607	CGCCTAGTTTTCGGCA	23	327
1245228	363	378	7652	7667	TTAGAGAGCGATAGAT	23	328
1245254	406	421	8800	8815	TTCACCACGATTGTTA	40	329
1245280	436	451	8830	8845	AGATCGGCTGGATATA	27	330
12453	479	494	8873	8888	GACCTCAAATGTCT	12	331

06					TG		
1245332	526	541	10412	10427	ATCGATGGAAGAAGTG	39	332
1245358	573	588	10459	10474	CGCACACTGAAGCCAC	56	333
1245384	624	639	12042	12057	CGGCAAATTTGCTGGA	29	334
1245410	690	705	12108	12123	AGGTTTTGATACCAGT	60	335
1245436	763	778	15644	15659	TCCAATACAGGCCATA	62	336
1245462	795	810	15676	15691	CATCTATCAGACTTCT	38	337
1245488	846	861	15727	15742	AGATATTGATATACGA	20	338
1245514*	911	926	20726	20741	AATATTCTGCATACGA	70	339
1245540*	978	993	20793	20808	ACATCTCTGGCTGGAG	85	340
1245566	1018	1033	20833	20848	GCAGCATTGATTCGAA	63	341
1245592	1105	1120	20920	20935	TAATTAATCTTGTTCG	63	342
1245618	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCTTTTGT	10	343
1245644	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTTAAACC	56	344
1245670	1345	1360	21160	21175	GGCATGGCTACAGATT	69	345
1245696	1389	1404	21204	21219	TCTCTTAGCTGTGCAC	79	346
1245722	1428	1443	21243	21258	TATGTCCAGGTTGAGA	64	347
12457	1503	1518	21318	21333	GAATAGAGTTGCA	55	348

48					CCG		
12457 74	1562	1577	21377	21392	GGTCCACTTTTGGT GG	13	349
12458 00	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCACCTT TC	82	350
12458 26	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTGG GAC	51	351
12458 41	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	58	38
12458 52	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCCAGT ACA	46	352
12458 78	2181	2196	21996	22011	AGTGGGAGTCGGA TTA	50	353
12459 04	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGTCCA TGC	74	354
12459 30	N/A	N/A	3439	3454	AAGATAAGTAGAT GGT	79	355
12459 56	N/A	N/A	3602	3617	AGCTTGGAAGGAG ACT	69	356
12459 82	N/A	N/A	3999	4014	GTTAATGTAGTGTT TA	77	357
12460 08	N/A	N/A	4573	4588	AATATAGCCCTTTC CC	44	358
12460 34	N/A	N/A	5082	5097	TCGCCTAAAGGAG ATC	70	359
12460 60	N/A	N/A	5267	5282	TGCAAAATGTGAT GCC	69	360
12460 65	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	90	48
12460 86	N/A	N/A	5841	5856	CAAACATGGATGT TAG	49	361
12461 12	N/A	N/A	6037	6052	TTATACTTTTCCGT CT	61	362
12461	N/A	N/A	6323	6338	ATAGGGAGACCAT	64	363

38					GCT		
1246164	N/A	N/A	6567	6582	AAAACATTGCTCTTCG	59	364
1246190	N/A	N/A	7751	7766	TAAATCAGGCAGTCAT	35	365
1246216	N/A	N/A	7974	7989	AAGTTAATAGGACTAA	17	366
1246242	N/A	N/A	8248	8263	ATAACCTAATAACTAC	26	367
1246268	N/A	N/A	8714	8729	AAGTTTTGGGACCAAT	11	368
1246294	N/A	N/A	9012	9027	CTTGATTAAGGCAAAG	38	369
1246320	N/A	N/A	9375	9390	ATCTAGAACACTTGCC	27	370
1246346	N/A	N/A	9588	9603	CTGGTAAAGGTAAGGG	58	371
1246372	N/A	N/A	9722	9737	AGAGGATAGTGAACAT	59	372
1246398	N/A	N/A	9986	10001	ACTGTATTAAGACAGT	20	373
1246424	N/A	N/A	10337	10352	TTCCAAATCAGGTAGT	12	374
1246450	N/A	N/A	10834	10849	TGAGTAAACGACTCTG	23	375
1246476	N/A	N/A	11387	11402	ACTTTTAGTCAGGTAG	26	376
1246502	N/A	N/A	11781	11796	GGCTTAATGTTCAGTT	54	377
1246528	N/A	N/A	12011	12026	TTAAGCATTGTTAGCT	16	378
1246554	N/A	N/A	12466	12481	AATTTATTTGCTGGTC	27	379
12465	N/A	N/A	12648	12663	ATATACTAGGATT	33	380

80					AGA		
1246606	N/A	N/A	12779	12794	CAAATGAGGCGGCACT	32	381
1246632	N/A	N/A	13707	13722	GCAAATGTAAGAAGCC	4	382
1246658	N/A	N/A	13894	13909	CTATCATGCCTTCCCC	1	383
1246684	N/A	N/A	14046	14061	TACATATCAATGCCTT	38	384
1246710	N/A	N/A	14206	14221	TGCAGATTATTATGTG	38	385
1246736	N/A	N/A	14437	14452	CTTATACTGAAGGCTG	48	386
1246762	N/A	N/A	14934	14949	CATTATAAGCTAACTA	39	387
1246788	N/A	N/A	15321	15336	GGCTAGGATTAATCAT	44	388
1246814	N/A	N/A	15421	15436	ATCCAGTAGGTGTGTT	41	389
1246840	N/A	N/A	16123	16138	ATAATAGCTCTATTGG	46	390
1246866	N/A	N/A	16533	16548	CAAGACTTAAACACCA	55	391
1246892	N/A	N/A	17910	17925	GGGAAATTGTTGCTGT	42	392
1246918	N/A	N/A	18099	18114	CTGAAATTGATACACC	67	393
1246944	N/A	N/A	18827	18842	AAACCTTCATGCTAGT	27	394
1246970	N/A	N/A	19485	19500	TAGAATTAAGGGCTAT	31	395
1246996	N/A	N/A	19699	19714	GATTAATCTTGATGCT	26	396
12470	N/A	N/A	19909	19924	ATCTTAAGATACCC	70	397

22					AG		
1247048	N/A	N/A	20192	20207	GCAGTTATTAGAAGTC	76	398
1247074	N/A	N/A	20419	20434	GTAAAATTATGCCTTG	50	399

Таблица 6

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245073	8	23	3102	3117	GTCCTAGGGAGGAGGT	36	400
1245099	65	80	3159	3174	TAGGATGATGTTCATG	72	401
1245125	116	131	3210	3225	CAACGACTCCAAGTAG	0	402
1245151	206	221	3300	3315	AGTCTGCCTGCCTATT	47	403
1245177	267	282	N/A	N/A	CACCGCGCTTATTAAT	7	404
1245203	304	319	7593	7608	ACGCCTAGTTTTCGGC	7	405
1245229	364	379	7653	7668	TTTAGAGAGCGATAGA	13	406
1245255	407	422	8801	8816	ATTCACCACGATTGTT	0	407
1245281	437	452	8831	8846	AAGATCGGCTGGATAT	1	408
1245307	481	496	8875	8890	TTGACCTCAAATGTCT	0	409

1245333	527	542	10413	10428	CATCGATGGAAGAAGT	16	410
1245359	574	589	10460	10475	CCGCACACTGAAGCCA	34	411
1245385	625	640	12043	12058	GCGGCAAATTTGCTGG	0	412
1245411	691	706	12109	12124	GAGGTTTTGATACCAG	59	413
1245437	764	779	15645	15660	CTCCAATACAGGCCAT	20	414
1245463	796	811	15677	15692	CCATCTATCAGACTTC	78	415
1245489	847	862	15728	15743	AAGATATTGATATACG	45	416
12455155*	912	927	20727	20742	GAATATTCTGCATACG	68	417
12455541*	979	994	20794	20809	TACATCTCTGGCTGGA	86	418
1245567	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTGATTCGA	47	419
1245593	1106	1121	20921	20936	GTAATTAATCTTGTTC	52	420
1245619	1265	1280	21080	21095	AGGGAGGTAGCTTTTG	46	421
1245645	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCTTAAAC	33	422
1245671	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTACAGAT	57	423
1245697	1390	1405	21205	21220	ATCTCTTAGCTGTGCA	63	424
1245723	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAGGTTGAG	61	425
1245749	1504	1519	21319	21334	AGAATAGAGTTGCACC	70	426

1245775	1563	1578	21378	21393	GGGTCCACTTTTGGTG	13	427
1245801	1622	1637	21437	21452	AGAGTCGGTCACCTTT	71	428
1245827	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCTCTGG	58	429
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	57	38
1245853	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCCAGTAC	52	430
1245879	2182	2197	21997	22012	TAGTGGGAGTCGGATT	54	431
1245905	2253	2268	22068	22083	AAGAGGATAGTCCATG	65	432
1245931	N/A	N/A	3474	3489	AGGGAATTTATCAAAC	47	433
1245957	N/A	N/A	3610	3625	CATTTAGCAGCTTGGA	88	434
1245983	N/A	N/A	4002	4017	GTTGTTAATGTAGTGT	77	435
1246009	N/A	N/A	4641	4656	ATACGACTTCCTTCTA	44	436
1246035	N/A	N/A	5104	5119	GAAAACTCAGCCAGCA	78	437
1246061	N/A	N/A	5278	5293	AGCTAGACAATTGCAA	30	438
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	87	48
1246087	N/A	N/A	5842	5857	CCAAACATGGATGTTA	43	439
1246113	N/A	N/A	6038	6053	ATTATACTTTTCCGTC	75	440
1246139	N/A	N/A	6327	6342	TTTCATAGGGAGACCA	71	441

1246165	N/A	N/A	6607	6622	CTAAAGCAGGCTACTT	32	442
1246191	N/A	N/A	7752	7767	TTAAATCAGGCAGTCA	45	443
1246217	N/A	N/A	7975	7990	AAAGTTAATAGGACTA	12	444
1246243	N/A	N/A	8249	8264	CATAACCTAATAACTA	10	445
1246269	N/A	N/A	8717	8732	TCAAAGTTTTGGGACC	42	446
1246295	N/A	N/A	9080	9095	TCCACTTGAATTCTGT	32	447
1246321	N/A	N/A	9376	9391	GATCTAGAACACTTGC	27	448
1246347	N/A	N/A	9589	9604	GCTGGTAAAGGTAAGG	65	449
1246373	N/A	N/A	9751	9766	CTCCAAATTCCCAACC	31	450
1246399	N/A	N/A	9998	10013	AAATCTTGTGTAACTG	41	451
1246425	N/A	N/A	10359	10374	GACAATGACATAGACG	0	452
1246451	N/A	N/A	10835	10850	CTGAGTAAACGACTCT	33	453
1246477	N/A	N/A	11389	11404	CAACTTTTAGTCAGGT	66	454
1246503	N/A	N/A	11782	11797	TGGCTTAATGTTCAGT	50	455
1246529	N/A	N/A	12012	12027	ATTAAGCATTGTTAGC	0	456
1246555	N/A	N/A	12467	12482	CAATTTATTTGCTGGT	31	457
1246581	N/A	N/A	12649	12664	TATATACTAGGATTAG	10	458

1246607	N/A	N/A	12781	12796	CTCAAATGAGGCGGCA	56	459
1246633	N/A	N/A	13711	13726	CGTAGCAAATGTAAGA	0	460
1246659	N/A	N/A	13896	13911	ATCTATCATGCCTTCC	6	461
1246685	N/A	N/A	14047	14062	TTACATATCAATGCCT	12	462
1246711	N/A	N/A	14243	14258	GTTAAAACTTCATTCC	5	463
1246737	N/A	N/A	14438	14453	CCTTATACTGAAGGCT	41	464
1246763	N/A	N/A	14935	14950	TCATTATAAGCTAACT	0	465
1246789	N/A	N/A	15328	15343	GAGGAATGGCTAGGAT	47	466
1246815	N/A	N/A	15424	15439	CATATCCAGTAGGTGT	37	467
1246841	N/A	N/A	16128	16143	CCATAATAATAGCTCT	48	468
1246867	N/A	N/A	16755	16770	AAAGTTAGTTGGGCGA	26	469
1246893	N/A	N/A	17911	17926	TGGGAAATTGTTGCTG	38	470
1246919	N/A	N/A	18100	18115	ACTGAAATTGATACAC	49	471
1246945	N/A	N/A	18828	18843	GAAACCTTCATGCTAG	31	472
1246971	N/A	N/A	19486	19501	CTAGAATTAAGGGCTA	42	473
1246997	N/A	N/A	19700	19715	TGATTAATCTTGATGC	15	474
1247023	N/A	N/A	19910	19925	CATCTTAAGATACCCA	76	475

1247049	N/A	N/A	20248	20263	CCTAAACAAACACTAT	8	476
1247075	N/A	N/A	20422	20437	ACAGTAAAATTATGCC	73	477

Таблица 7

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245074	10	25	3104	3119	TAGTCCTAGGGAGGAG	68	478
1245100	66	81	3160	3175	CTAGGATGATGTTCAT	47	479
1245126	117	132	3211	3226	CCAACGACTCCAAGTA	20	480
1245152	207	222	3301	3316	TAGTCTGCCTGCCTAT	44	481
1245178	268	283	N/A	N/A	ACACCGCGCTTATTAA	7	482
1245204	316	331	7605	7620	GCATGCGCAGTGACGC	36	483
1245230	365	380	7654	7669	ATTTAGAGAGCGATAG	14	484
1245256	408	423	8802	8817	TATTCACCACGATTGT	2	485
1245282	438	453	8832	8847	GAAGATCGGCTGGATA	16	486
1245308	482	497	8876	8891	GTTGACCTCAAATGTC	0	487
124533	528	543	10414	10429	TCATCGATGGAAGA	24	488

4					AG		
1245360	575	590	10461	10476	GCCGCACACTGAAGCC	25	489
1245386	626	641	12044	12059	AGCGGCAAATTTGCTG	5	490
1245412	692	707	12110	12125	TGAGGTTTTGATACCA	63	491
1245438	765	780	15646	15661	TCTCCAATACAGGCCA	21	492
1245464	797	812	15678	15693	TCCATCTATCAGACTT	42	493
12454900*	858	873	15739	15754	GTAGTCTCAGAAAGAT	45	494
12455166*	926	941	20741	20756	CACTGCTTCAAATTGA	64	495
12455422*	980	995	20795	20810	ATACATCTCTGGCTGG	88	496
1245568	1020	1035	20835	20850	TTGCAGCATTGATTCG	59	497
1245594	1107	1122	20922	20937	GGTAATTAATCTTGTT	58	498
12456220	1266	1281	21081	21096	TAGGGAGGTAGCTTTT	46	499
1245646	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTCTTAAA	39	500
12456672	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCTACAGA	56	501
1245698	1391	1406	21206	21221	GATCTCTTAGCTGTGC	64	502
12457224	1430	1445	21245	21260	AATATGTCCAGGTTGA	64	503
12457550	1505	1520	21320	21335	CAGAATAGAGTTGCAC	50	504
124577	1564	1579	21379	21394	AGGGTCCACTTTTG	11	505

6					GT		
1245802	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCACCTT	65	506
1245828	1719	1734	21534	21549	TGTCTAAACATCTCTG	58	507
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	51	38
1245854	1778	1793	21593	21608	TATGTAATAGCCAGTA	50	508
1245880	2183	2198	21998	22013	GTAGTGGGAGTCGGAT	48	509
1245906	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAGTCCAT	58	510
1245932	N/A	N/A	3487	3502	AGACTAAGGGACCAGG	80	511
1245958	N/A	N/A	3611	3626	TCATTTAGCAGCTTGG	79	512
1245984	N/A	N/A	4123	4138	ACAATTTTTCCAATCC	86	513
1246010	N/A	N/A	4642	4657	AATACGACTTCCTTCT	26	514
1246036	N/A	N/A	5105	5120	TGAAAACTCAGCCAGC	77	515
1246062	N/A	N/A	5287	5302	TTATAACTGAGCTAGA	8	516
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	89	48
1246088	N/A	N/A	5843	5858	CCCAAACATGGATGTT	72	517
1246114	N/A	N/A	6039	6054	AATTATACTTTTCCGT	66	518
1246140	N/A	N/A	6328	6343	CTTTCATAGGGAGACC	73	519
124616	N/A	N/A	6608	6623	TCTAAAGCAGGCTA	32	520

6					CT		
1246192	N/A	N/A	7757	7772	CCAATTTAAATCAGGC	73	521
1246218	N/A	N/A	7976	7991	CAAAGTTAATAGGACT	50	522
1246244	N/A	N/A	8280	8295	GTCTAAAGTGCTGGTT	39	523
1246270	N/A	N/A	8747	8762	GAACACTTTCACTGGG	0	524
1246296	N/A	N/A	9110	9125	ACCAAGTAGCTTACAT	2	525
1246322	N/A	N/A	9377	9392	GGATCTAGAACACTTG	32	526
1246348	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCTGGTA	42	527
1246374	N/A	N/A	9761	9776	CCCAAGCTACCTCCAA	15	528
1246400	N/A	N/A	10001	10016	GTGAAATCTTGTGTAA	44	529
1246426	N/A	N/A	10360	10375	AGACAATGACATAGAC	14	530
1246452	N/A	N/A	10836	10851	ACTGAGTAAACGACTC	45	531
1246478	N/A	N/A	11428	11443	CCCTTTATGTCTTTGG	35	532
1246504	N/A	N/A	11790	11805	CTATTGATTGGCTTAA	31	533
1246530	N/A	N/A	12038	12053	AAATTTGCTGGAACTG	15	534
1246556	N/A	N/A	12478	12493	AGCTAGATACTCAATT	2	535
1246582	N/A	N/A	12652	12667	GAATATATACTAGGAT	5	536
124660	N/A	N/A	12782	12797	CCTCAAATGAGGCG	47	537

8					GC		
1246634	N/A	N/A	13730	13745	ATTAAGTACTGTGAGA	1	538
1246660	N/A	N/A	13897	13912	CATCTATCATGCCTTC	18	539
1246686	N/A	N/A	14048	14063	ATTACATATCAATGCC	36	540
1246712	N/A	N/A	14250	14265	AGCGAATGTTAAAACT	16	541
1246738	N/A	N/A	14439	14454	TCCTTATACTGAAGGC	22	542
1246764	N/A	N/A	14936	14951	CTCATTATAAGCTAAC	13	543
1246790	N/A	N/A	15350	15365	AGTAGTGGAGCCAGAC	39	544
1246816	N/A	N/A	15425	15440	TCATATCCAGTAGGTG	32	545
1246842	N/A	N/A	16129	16144	TCCATAATAATAGCTC	69	546
1246868	N/A	N/A	16905	16920	CGTCAAAAACCGTCAA	20	547
1246894	N/A	N/A	17923	17938	GAGTATTTCCTCTGGG	23	548
1246920	N/A	N/A	18506	18521	ACTAATTTAGTCAACT	18	549
1246946	N/A	N/A	18846	18861	TTTAACTACCCTCACA	0	550
1246972	N/A	N/A	19487	19502	TCTAGAATTAAGGGCT	45	551
1246998	N/A	N/A	19701	19716	CTGATTAATCTTGATG	32	552
1247024	N/A	N/A	19911	19926	GCATCTTAAGATACCC	82	553
124705	N/A	N/A	20249	20264	GCCTAAACAAACAC	37	554

0					TA		
1247076	N/A	N/A	20481	20496	CATAGTGGACTTCATT	34	555

Таблица 8

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245075	11	26	3105	3120	GTAGTCCTAGGGAGGA	77	556
1245101	67	82	3161	3176	TCTAGGATGATGTTCA	64	557
1245127	118	133	3212	3227	ACCAACGACTCCAAGT	16	558
1245153	208	223	3302	3317	GTAGTCTGCCTGCCTA	68	559
1245179	269	284	N/A	N/A	CACACCGCGCTTATTA	11	560
1245205	317	332	7606	7621	CGCATGCGCAGTGACG	46	561
1245231	366	381	7655	7670	GATTTAGAGAGCGATA	44	562
1245257	409	424	8803	8818	TTATTCACCACGATTG	40	563
1245283	439	454	8833	8848	AGAAGATCGGCTGGAT	29	564
1245309	483	498	8877	8892	TGTTGACCTCAAATGT	14	565
1245335	529	544	10415	10430	ATCATCGATGGAAGAA	30	566
1245361	576	591	10462	10477	GGCCGCACACTGA	9	567

					AGC		
1245387	632	647	12050	12065	GCCAACAGCGGCAAAT	30	568
1245413	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTGATACC	47	569
1245439	766	781	15647	15662	GTCTCCAATACAGGCC	47	570
1245465	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCAGACT	33	571
1245491*	866	881	N/A	N/A	AAACTTCTGTAGTCTC	67	572
1245517*	927	942	20742	20757	CCACTGCTTCAAATTG	77	573
1245543*	981	996	20796	20811	CATACATCTCTGGCTG	69	574
1245569	1021	1036	20836	20851	TTTGCAGCATTGATTC	53	575
1245595	1109	1124	20924	20939	CAGGTAATTAATCTTG	54	576
1245621	1267	1282	21082	21097	TTAGGGAGGTAGCTTT	54	577
1245647	1321	1336	21136	21151	ACTTGAACAGTCTTAA	63	578
1245673	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGCTACAG	24	579
1245699	1392	1407	21207	21222	TGATCTCTTAGCTGTG	59	580
1245725	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCAGGTTG	68	581
1245751	1506	1521	21321	21336	CCAGAATAGAGTTGCA	62	582
1245777	1565	1580	21380	21395	GAGGGTCCACTTTTGG	23	583
1245803	1624	1639	21439	21454	ATAGAGTCGGTCA	60	584

					CCT		
1245829	1721	1736	21536	21551	ATTGTCTAAACATCTC	84	585
1245855	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGCCAGT	77	586
1245881	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAGTCGGA	62	587
1245907	2255	2270	22070	22085	ACAAGAGGATAGTCCA	64	588
1245933	N/A	N/A	3488	3503	CAGACTAAGGGACCAG	75	589
1245959	N/A	N/A	3612	3627	CTCATTTAGCAGCTTG	70	590
1245985	N/A	N/A	4136	4151	CAAGGAGTACTTCACA	66	591
1246011	N/A	N/A	4643	4658	TAATACGACTTCCTTC	32	592
1246037	N/A	N/A	5125	5140	GCAAAAGGAGCCAGTT	57	593
1246063	N/A	N/A	5290	5305	GTTTTATAACTGAGCT	84	594
1246089	N/A	N/A	5871	5886	CTAAACCCTGGAGCAG	42	595
1246115	N/A	N/A	6040	6055	AAATTATACTTTTCCG	85	596
1246141	N/A	N/A	6337	6352	GAAGAAGGACTTTCAT	40	597
1246167	N/A	N/A	6609	6624	CTCTAAAGCAGGCTAC	51	598
1246193	N/A	N/A	7758	7773	TCCAATTTAAATCAGG	61	599
1246219	N/A	N/A	7977	7992	GCAAAGTTAATAGGAC	52	600
1246245	N/A	N/A	8282	8297	TGGTCTAAAGTGC	61	601

					TGG		
1246271	N/A	N/A	8895	8910	CCCAAAAATGTCCTAG	18	602
1246297	N/A	N/A	9111	9126	GACCAAGTAGCTTACA	28	603
1246323	N/A	N/A	9379	9394	ATGGATCTAGAACACT	43	604
1246349	N/A	N/A	9600	9615	ATATGTGAAGAGCTGG	51	605
1246375	N/A	N/A	9762	9777	ACCCAAGCTACCTCCA	9	606
1246401	N/A	N/A	10002	10017	AGTGAAATCTTGTGTA	41	607
1246427	N/A	N/A	10380	10395	GATCATTGCAGAAAGA	23	608
1246453	N/A	N/A	10849	10864	ACATATGGTGTACACT	19	609
1246479	N/A	N/A	11468	11483	GCAAATACAGCAGTAC	56	610
1246505	N/A	N/A	11791	11806	TCTATTGATTGGCTTA	39	611
1246531	N/A	N/A	12039	12054	CAAATTTGCTGGAACT	39	612
1246557	N/A	N/A	12482	12497	AAGGAGCTAGATACTC	19	613
1246583	N/A	N/A	12654	12669	CAGAATATATACTAGG	55	614
1246609	N/A	N/A	12795	12810	TAAGAGTCAGTATCCT	52	615
1246635	N/A	N/A	13731	13746	TATTAAGTACTGTGAG	0	616
1246661	N/A	N/A	13915	13930	CATTATCCTTACTCCC	16	617
1246687	N/A	N/A	14049	14064	CATTACATATCAA	29	618

					TGC		
1246713	N/A	N/A	14262	14277	AGTTAGGGAGCCAGCG	38	619
1246739	N/A	N/A	14465	14480	CTGGAGGTATGTCATA	23	620
1246765	N/A	N/A	15022	15037	TGATAAAATAGGGTGC	44	621
1246791	N/A	N/A	15351	15366	GAGTAGTGGAGCCAGA	44	622
1246817	N/A	N/A	15427	15442	TTTCATATCCAGTAGG	36	623
1246843	N/A	N/A	16189	16204	AATAACTGTTCTCCCC	20	624
1246869	N/A	N/A	16956	16971	GACAACAAACAATGGG	39	625
1246895	N/A	N/A	17924	17939	AGAGTATTTCCTCTGG	32	626
1246921	N/A	N/A	18507	18522	CACTAATTTAGTCAAC	7	627
1246947	N/A	N/A	18847	18862	TTTTAACTACCCTCAC	2	628
1246973	N/A	N/A	19488	19503	ATCTAGAATTAAGGGC	41	629
1246999	N/A	N/A	19702	19717	GCTGATTAATCTTGAT	48	630
1247025	N/A	N/A	19921	19936	TCCAAGGAGTGCATCT	46	631
1247051	N/A	N/A	20356	20371	TTATTGCCTGAACACA	58	632
1247077	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACTTCAT	36	633

Таблица 9

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245076	12	27	3106	3121	TGTAGTCCTAGGGAGG	86	634
1245102	68	83	3162	3177	TTCTAGGATGATGTTC	72	635
1245128	119	134	3213	3228	CACCAACGACTCCAAG	16	636
1245154	211	226	3305	3320	TAAGTAGTCTGCCTGC	19	637
1245180	271	286	N/A	N/A	TCCACACCGCGCTTAT	32	638
1245206	318	333	7607	7622	ACGCATGCGCAGTGAC	52	639
1245232	367	382	7656	7671	TGATTTAGAGAGCGAT	35	640
1245258	410	425	8804	8819	ATTATTCACCACGATT	29	641
1245284	440	455	8834	8849	GAGAAGATCGGCTGGA	6	642
1245310	484	499	8878	8893	ATGTTGACCTCAAATG	0	643
1245336	530	545	10416	10431	CATCATCGATGGAAGA	14	644
1245362	577	592	10463	10478	TGGCCGCACACTGAAG	0	645
1245388	638	653	12056	12071	GTGAAAGCCAACAGCG	62	646
1245414	696	711	12114	12129	GACATGAGGTTTTGAT	52	647

1245440	767	782	15648	15663	TGTCTCCAATACAGGC	39	648
1245466	799	814	15680	15695	ATTCCATCTATCAGAC	7	649
12454922*	867	882	N/A	N/A	GAAACTTCTGTAGTCT	86	650
124551 8*	931	946	20746	20761	CCAACCACTGCTTCAA	98	651
124554 4*	982	997	20797	20812	GCATACATCTCTGGCT	27	652
1245570	1023	1038	20838	20853	GCTTTGCAGCATTGAT	61	653
1245596	1110	1125	20925	20940	ACAGGTAATTAATCTT	39	654
12456222	1268	1283	21083	21098	TTTAGGGAGGTAGCTT	24	655
1245648	1322	1337	21137	21152	TACTTGAACAGTCTTA	48	656
1245674	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATGGCTACA	66	657
12457000	1393	1408	21208	21223	TTGATCTCTTAGCTGT	74	658
1245726	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCTTTCA	48	659
12457552	1507	1522	21322	21337	TCCAGAATAGAGTTGC	46	660
1245778	1566	1581	21381	21396	AGAGGGTCCACTTTTG	34	661
12458004	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGGTCACC	58	662
12458330	1728	1743	21543	21558	GCCTAAAATTGTCTAA	32	663
12458441	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	49	38

1245856	1780	1795	21595	21610	CTTATGTAATAGCCAG	74	664
1245882	2185	2200	22000	22015	ATGTAGTGGGAGTCGG	72	665
1245908	2256	2271	22071	22086	AACAAGAGGATAGTCC	54	666
1245934	N/A	N/A	3489	3504	ACAGACTAAGGGACCA	68	667
1245960	N/A	N/A	3613	3628	CCTCATTTAGCAGCTT	81	668
1245986	N/A	N/A	4138	4153	CTCAAGGAGTACTTCA	82	669
1246012	N/A	N/A	4644	4659	TTAATACGACTTCCTT	35	670
1246038	N/A	N/A	5126	5141	GGCAAAAGGAGCCAGT	43	671
1246064	N/A	N/A	5655	5670	GTTACCAGAGCATTCA	73	672
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	89	48
1246090	N/A	N/A	5872	5887	GCTAAACCCTGGAGCA	5	673
1246116	N/A	N/A	6089	6104	CAAGTTTTCACCTCAG	93	674
1246142	N/A	N/A	6357	6372	GGGAAAGAAGTCTCCT	13	675
1246168	N/A	N/A	6610	6625	TCTCTAAAGCAGGCTA	60	676
1246194	N/A	N/A	7770	7785	TAGCAGCTAAAATCCA	66	677
1246220	N/A	N/A	7978	7993	TGCAAAGTTAATAGGA	43	678
1246246	N/A	N/A	8487	8502	CTATATAAATTCTGAC	0	679

1246272	N/A	N/A	8939	8954	TAAGAGAAGGTGCACA	12	680
1246298	N/A	N/A	9130	9145	GATACTGGTGGACAAG	13	681
1246324	N/A	N/A	9410	9425	GTATAGCTGCATTTCT	35	682
1246350	N/A	N/A	9601	9616	CATATGTGAAGAGCTG	25	683
1246376	N/A	N/A	9776	9791	AACTAGAACTCCCAAC	0	684
1246402	N/A	N/A	10025	10040	GGCTTTATCATTCTAA	20	685
1246428	N/A	N/A	10384	10399	TAAGGATCATTGCAGA	0	686
1246454	N/A	N/A	10855	10870	CCATTTACATATGGTG	28	687
1246480	N/A	N/A	11469	11484	GGCAAATACAGCAGTA	64	688
1246506	N/A	N/A	11792	11807	CTCTATTGATTGGCTT	65	689
1246532	N/A	N/A	12168	12183	CTTACCTTGTGCTTGG	34	690
1246558	N/A	N/A	12486	12501	GACTAAGGAGCTAGAT	25	691
1246584	N/A	N/A	12655	12670	GCAGAATATATACTAG	55	692
1246610	N/A	N/A	12799	12814	GCTGTAAGAGTCAGTA	89	693
1246636	N/A	N/A	13733	13748	CTTATTAAGTACTGTG	0	694
1246662	N/A	N/A	13916	13931	CCATTATCCTTACTCC	27	695
1246688	N/A	N/A	14089	14104	CTACATGGATCCAACA	5	696

1246714	N/A	N/A	14266	14281	GAGGAGTTAGGGAGCC	36	697
1246740	N/A	N/A	14469	14484	ACAACTGGAGGTATGT	0	698
1246766	N/A	N/A	15023	15038	TTGATAAAATAGGGTG	46	699
1246792	N/A	N/A	15353	15368	AGGAGTAGTGGAGCCA	16	700
1246818	N/A	N/A	15443	15458	TATCAGAAACTTATAC	0	701
1246844	N/A	N/A	16191	16206	GAAATAACTGTTCTCC	32	702
1246870	N/A	N/A	16969	16984	TCCAATATATACTGAC	72	703
1246896	N/A	N/A	17930	17945	GCTGAGAGAGTATTTC	51	704
1246922	N/A	N/A	18508	18523	ACACTAATTTAGTCAA	16	705
1246948	N/A	N/A	18848	18863	CTTTTAACTACCCTCA	16	706
1246974	N/A	N/A	19490	19505	CCATCTAGAATTAAGG	0	707
1247000	N/A	N/A	19731	19746	ACTGAAGGTCTGAGCT	20	708
1247026	N/A	N/A	19922	19937	CTCCAAGGAGTGCATC	53	709
1247052	N/A	N/A	20359	20374	AAATTATTGCCTGAAC	32	710
1247078	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGGACTTC	79	711

Таблица 10

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17B13 (% подавления)	SEQ ID NO
1245077	13	28	3107	3122	GTGTAGTCCTAGGGAG	67	712
1245103	71	86	3165	3180	GATTTCTAGGATGATG	57	713
1245129	120	135	3214	3229	TCACCAACGACTCCAA	19	714
1245155	212	227	3306	3321	ATAAGTAGTCTGCCTG	43	715
1245181	272	287	N/A	N/A	CTCCACACCGCGCTTA	7	716
1245207	319	334	7608	7623	TACGCATGCGCAGTGA	60	717
1245233	368	383	7657	7672	CTGATTTAGAGAGCGA	61	718
1245259	411	426	8805	8820	CATTATTCACCACGAT	33	719
1245285	441	456	8835	8850	TGAGAAGATCGGCTGG	37	720
1245311	485	500	8879	8894	GATGTTGACCTCAAAT	0	721
1245337	531	546	10417	10432	CCATCATCGATGGAAG	8	722
1245363	578	593	10464	10479	GTGGCCGCACACTGAA	41	723
1245389	642	657	12060	12075	CTCTGTGAAAGCCAAC	50	724
1245415	698	713	12116	12131	GAGACATGAGGTTTTG	77	725
1245441	768	783	15649	15664	CTGTCTCCAATACAGG	29	726

1245467	801	816	15682	15697	GTATTCCATCTATCAG	52	727
1245493*	877	892	N/A	N/A	CGTTCAGGAAGAAACT	70	728
1245519*	932	947	20747	20762	GCCAACCACTGCTTCA	97	729
1245545*	983	998	20798	20813	TGCATACATCTCTGGC	53	730
1245571	1024	1039	20839	20854	AGCTTTGCAGCATTGA	62	731
1245597	1111	1126	20926	20941	GACAGGTAATTAATCT	60	732
1245623	1269	1284	21084	21099	TTTTAGGGAGGTAGCT	39	733
1245649	1323	1338	21138	21153	CTACTTGAACAGTCTT	80	734
1245675	1350	1365	21165	21180	TCTGTGGCATGGCTAC	67	735
1245701	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTTAGCTG	51	736
1245727	1462	1477	21277	21292	GCTAGGGAAATCTTTC	66	737
1245753	1508	1523	21323	21338	GTCCAGAATAGAGTTG	60	738
1245779	1567	1582	21382	21397	TAGAGGGTCCACTTTT	36	739
1245805	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGGTCAC	59	740
1245831	1729	1744	21544	21559	AGCCTAAAATTGTCTA	53	741
1245857	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATAGCCA	77	742
1245883	2186	2201	22001	22016	GATGTAGTGGGAGTCG	67	743

1245909	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGATAGTC	48	744
1245935	N/A	N/A	3492	3507	TATACAGACTAAGGGA	24	745
1245961	N/A	N/A	3629	3644	GATAATATGTGACTTG	68	746
1245987	N/A	N/A	4139	4154	TCTCAAGGAGTACTTC	80	747
1246013	N/A	N/A	4645	4660	TTTAATACGACTTCCT	72	748
1246039	N/A	N/A	5156	5171	CAAACTGCTACTGTGT	57	749
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	91	48
1246091	N/A	N/A	5875	5890	TAGGCTAAACCCTGGA	64	750
1246117	N/A	N/A	6134	6149	CTCTAATGTTTCTTGA	53	751
1246143	N/A	N/A	6422	6437	TAAACTGTATGCCTCT	49	752
1246169	N/A	N/A	6622	6637	CAGTAGGCAGTTTCTC	72	753
1246195	N/A	N/A	7776	7791	TTCAGTTAGCAGCTAA	72	754
1246221	N/A	N/A	7979	7994	CTGCAAAGTTAATAGG	57	755
1246247	N/A	N/A	8529	8544	GTTTATCAGTAAAGTG	64	756
1246273	N/A	N/A	8940	8955	TTAAGAGAAGGTGCAC	38	757
1246299	N/A	N/A	9146	9161	GCCAAGCTTTGTGTCA	64	758
1246325	N/A	N/A	9413	9428	TCTGTATAGCTGCATT	47	759

1246351	N/A	N/A	9603	9618	CACATATGTGAAGAGC	71	760
1246377	N/A	N/A	9780	9795	ATAGAACTAGAACTCC	22	761
1246403	N/A	N/A	10058	10073	GATAATTTGGTGTCAT	59	762
1246429	N/A	N/A	10385	10400	TTAAGGATCATTGCAG	14	763
1246455	N/A	N/A	10931	10946	CATAAGGCCGATTCAT	32	764
1246481	N/A	N/A	11482	11497	GGAAAGGATATTTGGC	58	765
1246507	N/A	N/A	11793	11808	ACTCTATTGATTGGCT	57	766
1246533	N/A	N/A	12178	12193	TGATTTTGACCTTACC	11	767
1246559	N/A	N/A	12487	12502	TGACTAAGGAGCTAGA	31	768
1246585	N/A	N/A	12685	12700	ATTAAGCTTAGTATAT	10	769
1246611	N/A	N/A	12810	12825	AGCTAACTCAGGCTGT	14	770
1246637	N/A	N/A	13738	13753	GCATACTTATTAAGTA	32	771
1246663	N/A	N/A	13917	13932	TCCATTATCCTTACTC	15	772
1246689	N/A	N/A	14090	14105	TCTACATGGATCCAAC	26	773
1246715	N/A	N/A	14280	14295	TGTAAAGGCTGGGTGA	26	774
1246741	N/A	N/A	14473	14488	TATGACAACTGGAGGT	14	775
1246767	N/A	N/A	15024	15039	GTTGATAAAATAGGGT	42	776

1246793	N/A	N/A	15354	15369	AAGGAGTAGTGGAGCC	38	777
1246819	N/A	N/A	15445	15460	GTTATCAGAAACTTAT	31	778
1246845	N/A	N/A	16219	16234	TTATAGACTGGGTAGG	51	779
1246871	N/A	N/A	17017	17032	GTTTAGCAATTTAGCA	50	780
1246897	N/A	N/A	17956	17971	ATTTAGAAACTGCTCC	21	781
1246923	N/A	N/A	18521	18536	GCTTAGTACCAAGACA	62	782
1246949	N/A	N/A	18849	18864	CCTTTTAACTACCCTC	22	783
1246975	N/A	N/A	19533	19548	AGGCTAAAATGGTCAT	36	784
1247001	N/A	N/A	19736	19751	CTAAAACTGAAGGTCT	40	785
1247027	N/A	N/A	19936	19951	TAGGAACATTCCCTCT	24	786
1247053	N/A	N/A	20362	20377	TCTAAATTATTGCCTG	43	787
1247079	N/A	N/A	20485	20500	ACTTCATAGTGGACTT	61	788

Таблица 11

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
12450	14	29	3108	3123	TGTGTAGTCCTAG	50	789

78					GGA		
1245104	72	87	3166	3181	GGATTTCTAGGATGAT	58	790
1245130	121	136	3215	3230	TTCACCAACGACTCCA	62	791
1245156	213	228	3307	3322	CATAAGTAGTCTGCCT	31	792
1245182	273	288	N/A	N/A	CCTCCACACCGCGCTT	16	793
1245208	320	335	7609	7624	ATACGCATGCGCAGTG	38	794
1245234	369	384	7658	7673	CCTGATTTAGAGAGCG	42	795
1245260	412	427	8806	8821	GCATTATTCACCACGA	59	796
1245286	442	457	8836	8851	CTGAGAAGATCGGCTG	37	797
1245312	486	501	8880	8895	GGATGTTGACCTCAAA	5	798
1245338	532	547	10418	10433	TCCATCATCGATGGAA	31	799
1245364	579	594	10465	10480	CGTGGCCGCACACTGA	42	800
1245390	645	660	12063	12078	GACCTCTGTGAAAGCC	46	801
1245416	715	730	12133	12148	TTCACAAAAACTGGGC	37	802
1245442	769	784	15650	15665	TCTGTCTCCAATACAG	13	803
1245468	802	817	15683	15698	AGTATTCCATCTATCA	62	804
1245494*	891	906	20706	20721	AAATCGCTGAGGCGCG	89	805
12455	933	948	20748	20763	GGCCAACCACTGC	93	806

20*					TTC		
1245546*	984	999	20799	20814	ATGCATACATCTCTGG	53	807
1245572	1025	1040	20840	20855	AAGCTTTGCAGCATTG	59	808
1245598	1112	1127	20927	20942	AGACAGGTAATTAATC	29	809
1245624	1270	1285	21085	21100	CTTTTAGGGAGGTAGC	62	810
1245650	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAACAGTCT	66	811
1245676	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATGGCTA	78	812
1245702	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTTAGCT	59	813
1245728	1463	1478	21278	21293	GGCTAGGGAAATCTTT	57	814
1245754	1509	1524	21324	21339	AGTCCAGAATAGAGTT	58	815
1245780	1568	1583	21383	21398	ATAGAGGGTCCACTTT	21	816
1245806	1627	1642	21442	21457	AAAATAGAGTCGGTCA	71	817
1245832	1730	1745	21545	21560	GAGCCTAAAATTGTCT	49	818
1245858	1782	1797	21597	21612	TTCTTATGTAATAGCC	71	819
1245884	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGGAGTC	65	820
1245910	2349	2364	22164	22179	CTACAAGAGGTTATTT	31	821
1245936	N/A	N/A	3493	3508	ATATACAGACTAAGGG	24	822
12459	N/A	N/A	3671	3686	AAGTTATTATCCCC	60	823

62					AC		
1245988	N/A	N/A	4220	4235	AACTAAACATGACAGC	72	824
1246014	N/A	N/A	4646	4661	TTTTAATACGACTTCC	57	825
1246040	N/A	N/A	5164	5179	ATAAGAGCCAAACTGC	49	826
1246066	N/A	N/A	5660	5675	CATAAGTTACCAGAGC	80	827
1246092	N/A	N/A	5878	5893	CTGTAGGCTAAACCCT	47	828
1246118	N/A	N/A	6135	6150	GCTCTAATGTTTCTTG	62	829
1246144	N/A	N/A	6423	6438	GTAAACTGTATGCCTC	74	830
1246170	N/A	N/A	6624	6639	TACAGTAGGCAGTTTC	60	831
1246196	N/A	N/A	7777	7792	CTTCAGTTAGCAGCTA	50	832
1246222	N/A	N/A	8039	8054	ACTACATTAACACCAA	46	833
1246248	N/A	N/A	8534	8549	TGCAAGTTTATCAGTA	70	834
1246274	N/A	N/A	8941	8956	CTTAAGAGAAGGTGCA	43	835
1246300	N/A	N/A	9188	9203	CTTAACAAACCTCCAC	3	836
1246326	N/A	N/A	9424	9439	ATTATATGAGGTCTGT	59	837
1246352	N/A	N/A	9604	9619	TCACATATGTGAAGAG	27	838
1246378	N/A	N/A	9781	9796	CATAGAACTAGAACTC	19	839
12464	N/A	N/A	10059	10074	TGATAATTTGGTGT	3	840

04					CA		
1246430	N/A	N/A	10386	10401	CTTAAGGATCATTGCA	29	841
1246456	N/A	N/A	10971	10986	GTAATCTTGAGGCAGG	51	842
1246482	N/A	N/A	11511	11526	TATTATGAGGATCTGG	44	843
1246508	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGTGAACG	67	844
1246534	N/A	N/A	12194	12209	CATACCCATTCTAACT	6	845
1246560	N/A	N/A	12488	12503	TTGACTAAGGAGCTAG	20	846
1246586	N/A	N/A	12686	12701	CATTAAGCTTAGTATA	19	847
1246612	N/A	N/A	12813	12828	CATAGCTAACTCAGGC	29	848
1246638	N/A	N/A	13748	13763	CTTACATATTGCATAC	35	849
1246664	N/A	N/A	13951	13966	CTAAGTTAGCCCCCAG	15	850
1246690	N/A	N/A	14091	14106	ATCTACATGGATCCAA	12	851
1246716	N/A	N/A	14283	14298	GAATGTAAAGGCTGGG	42	852
1246742	N/A	N/A	14477	14492	GGAGTATGACAACTGG	28	853
1246768	N/A	N/A	15170	15185	CGTTTAAATCAGAGCA	54	854
1246794	N/A	N/A	15355	15370	TAAGGAGTAGTGGAGC	18	855
1246820	N/A	N/A	15492	15507	ATTAATGCCACCCTAC	6	856
12468	N/A	N/A	16223	16238	CTTTTTATAGACTG	67	857

46					GG		
1246872	N/A	N/A	17019	17034	AGGTTTAGCAATTTAG	54	858
1246898	N/A	N/A	17985	18000	ATAGTTATCTTCTCAC	48	859
1246924	N/A	N/A	18585	18600	TATTAATATGACTTGC	25	860
1246950	N/A	N/A	18850	18865	GCCTTTTAACTACCCT	0	861
1246976	N/A	N/A	19534	19549	TAGGCTAAAATGGTCA	59	862
1247002	N/A	N/A	19739	19754	GATCTAAAACTGAAGG	44	863
1247028	N/A	N/A	19970	19985	AATTTCATACAGTTCG	66	864
1247054	N/A	N/A	20363	20378	GTCTAAATTATTGCCT	45	865
1247080	N/A	N/A	20489	20504	CATAACTTCATAGTGG	31	866

Таблица 12

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245079	15	30	3109	3124	TTGTGTAGTCCTAGGG	64	867
1245105	75	90	3169	3184	GAAGGATTTCTAGGAT	71	868
1245131	122	137	3216	3231	CTTCACCAACGACTCC	8	869
124515	214	229	3308	3323	TCATAAGTAGTCTG	62	870

7					CC		
1245183	274	289	7563	7578	TCCTCCACACCGCGCT	20	871
1245209	321	336	7610	7625	CATACGCATGCGCAGT	60	872
1245235	370	385	7659	7674	ACCTGATTTAGAGAGC	65	873
1245261	413	428	8807	8822	AGCATTATTCACCACG	53	874
1245287	443	458	8837	8852	GCTGAGAAGATCGGCT	10	875
1245313	487	502	8881	8896	AGGATGTTGACCTCAA	4	876
1245339	533	548	10419	10434	CTCCATCATCGATGGA	0	877
1245365	593	608	10479	10494	GTAAGGAATCCCTTCG	22	878
1245391	646	661	12064	12079	AGACCTCTGTGAAAGC	50	879
1245417	723	738	12141	12156	ACCCAGTATTCACAAA	10	880
1245443	770	785	15651	15666	ATCTGTCTCCAATACA	55	881
1245469	803	818	15684	15699	AAGTATTCCATCTATC	52	882
12454955*	892	907	20707	20722	AAAATCGCTGAGGCGC	97	883
12455221*	934	949	20749	20764	TGGCCAACCACTGCTT	98	884
12455547*	985	1000	20800	20815	CATGCATACATCTCTG	55	885
1245573	1029	1044	20844	20859	AATAAAGCTTTGCAGC	26	886
124559	1117	1132	20932	20947	CAGGAAGACAGGT	60	887

9					AAT		
1245625	1271	1286	21086	21101	ACTTTTAGGGAGGTAG	20	888
1245651	1325	1340	21140	21155	TGCTACTTGAACAGTC	81	889
1245677	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCATGGC	71	890
1245703	1396	1411	21211	21226	AACTTGATCTCTTAGC	64	891
1245729	1464	1479	21279	21294	AGGCTAGGGAAATCTT	62	892
1245755	1510	1525	21325	21340	AAGTCCAGAATAGAGT	60	893
1245781	1569	1584	21384	21399	TATAGAGGGTCCACTT	17	894
1245807	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAGTCGGTC	81	895
1245833	1731	1746	21546	21561	TGAGCCTAAAATTGTC	30	896
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	57	38
1245859	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGTAATAG	46	897
1245885	2188	2203	22003	22018	TTGATGTAGTGGGAGT	68	898
1245911	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGTTATT	46	899
1245937	N/A	N/A	3494	3509	CATATACAGACTAAGG	57	900
1245963	N/A	N/A	3672	3687	TAAGTTATTATCCCCA	70	901
1245989	N/A	N/A	4249	4264	CTCTAAGTGTAAGAGA	28	902
124601	N/A	N/A	4647	4662	TTTTTAATACGACT	52	903

5					TC		
1246041	N/A	N/A	5165	5180	CATAAGAGCCAAACTG	27	904
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	90	48
1246067	N/A	N/A	5661	5676	GCATAAGTTACCAGAG	79	905
1246093	N/A	N/A	5889	5904	GTATTTCGCTACTGTA	76	906
1246119	N/A	N/A	6149	6164	CCTAAGATAAAATTGC	18	907
1246145	N/A	N/A	6425	6440	TGGTAAACTGTATGCC	76	908
1246171	N/A	N/A	6625	6640	GTACAGTAGGCAGTTT	50	909
1246197	N/A	N/A	7782	7797	AACTACTTCAGTTAGC	53	910
1246223	N/A	N/A	8043	8058	GAAGACTACATTAACA	36	911
1246249	N/A	N/A	8562	8577	AAATTTCAGTACCCAG	46	912
1246275	N/A	N/A	8942	8957	TCTTAAGAGAAGGTGC	39	913
1246301	N/A	N/A	9189	9204	CCTTAACAAACCTCCA	27	914
1246327	N/A	N/A	9426	9441	CAATTATATGAGGTCT	36	915
1246353	N/A	N/A	9610	9625	GCCAATTCACATATGT	34	916
1246379	N/A	N/A	9887	9902	TATATGTTGATGTTAC	34	917
1246405	N/A	N/A	10060	10075	ATGATAATTTGGTGTC	55	918
124643	N/A	N/A	10387	10402	TCTTAAGGATCATT	0	919

1					GC		
1246457	N/A	N/A	10973	10988	TTGTAATCTTGAGGCA	27	920
1246483	N/A	N/A	11512	11527	TTATTATGAGGATCTG	50	921
1246509	N/A	N/A	11854	11869	AAGCAGAATTGTGAAC	18	922
1246535	N/A	N/A	12201	12216	CATACCACATACCCAT	0	923
1246561	N/A	N/A	12489	12504	CTTGACTAAGGAGCTA	24	924
1246587	N/A	N/A	12687	12702	TCATTAAGCTTAGTAT	31	925
1246613	N/A	N/A	12814	12829	ACATAGCTAACTCAGG	38	926
1246639	N/A	N/A	13763	13778	GTACTATAGTATTTAC	27	927
1246665	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGCCCCCA	36	928
1246691	N/A	N/A	14092	14107	CATCTACATGGATCCA	63	929
1246717	N/A	N/A	14316	14331	TTAAGATGTCCAGGCA	35	930
1246743	N/A	N/A	14479	14494	AAGGAGTATGACAACT	28	931
1246769	N/A	N/A	15211	15226	CATAAAGCTGGATTGT	0	932
1246795	N/A	N/A	15356	15371	GTAAGGAGTAGTGGAG	37	933
1246821	N/A	N/A	15493	15508	CATTAATGCCACCCTA	8	934
1246847	N/A	N/A	16254	16269	AGTAGATTTGGTAGAG	67	935
124687	N/A	N/A	17041	17056	GCTTATCGAGTTTA	17	936

3					GC		
1246899	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCTTCTC	59	937
1246925	N/A	N/A	18662	18677	ATACTATTCTCCAACT	25	938
1246951	N/A	N/A	18871	18886	ATAAGAAGAGAGCTCA	14	939
1246977	N/A	N/A	19544	19559	GTTTAGCTGATAGGCT	47	940
1247003	N/A	N/A	19749	19764	TATGAGTAAAGATCTA	10	941
1247029	N/A	N/A	20004	20019	GTAATCAGTTTTCCTC	79	942
1247055	N/A	N/A	20373	20388	GTAAGGTAAAGTCTAA	37	943
1247081	N/A	N/A	20490	20505	ACATAACTTCATAGTG	27	944

Таблица 13

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245080	16	31	3110	3125	CTTGTGTAGTCCTAGG	71	945
1245106	91	106	3185	3200	ATGGTGATCAGAAGCA	85	946
1245132	123	138	3217	3232	ACTTCACCAACGACTC	15	947
1245158	215	230	3309	3324	TTCATAAGTAGTCTGC	64	948
124518	275	290	7564	7579	TTCCTCCACACCGC	47	949

4					GC		
1245210	322	337	7611	7626	ACATACGCATGCGCAG	20	950
1245236	371	386	7660	7675	CACCTGATTTAGAGAG	11	951
1245262	416	431	8810	8825	CCCAGCATTATTCACC	19	952
1245288	444	459	8838	8853	TGCTGAGAAGATCGGC	7	953
1245314	488	503	8882	8897	TAGGATGTTGACCTCA	19	954
1245340	534	549	10420	10435	TCTCCATCATCGATGG	24	955
1245366	594	609	10480	10495	GGTAAGGAATCCCTTC	43	956
1245392	649	664	12067	12082	GTCAGACCTCTGTGAA	34	957
1245418	724	739	12142	12157	AACCCAGTATTCACAA	0	958
1245444	771	786	15652	15667	CATCTGTCTCCAATAC	32	959
1245470	804	819	15685	15700	TAAGTATTCCATCTAT	31	960
1245496*	893	908	20708	20723	TAAAATCGCTGAGGCG	87	961
1245522*	935	950	20750	20765	GTGGCCAACCACTGCT	99	962
1245548*	986	1001	20801	20816	TCATGCATACATCTCT	70	963
1245574	1055	1070	20870	20885	ATATTATCAGGACTGA	47	964
1245600	1136	1151	20951	20966	CGTAAATATTCTTGAG	61	965
124562	1272	1287	21087	21102	TACTTTTAGGGAGG	28	966

6					TA		
1245652	1326	1341	21141	21156	ATGCTACTTGAACAGT	47	967
1245678	1354	1369	21169	21184	ATATTCTGTGGCATGG	69	968
1245704	1403	1418	21218	21233	CTGCTGAAACTTGATC	50	969
1245730	1465	1480	21280	21295	GAGGCTAGGGAAATCT	56	970
1245756	1516	1531	21331	21346	GTAATAAAGTCCAGAA	66	971
1245782	1570	1585	21385	21400	ATATAGAGGGTCCACT	18	972
1245808	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAGTCGGT	65	973
1245834	1732	1747	21547	21562	TTGAGCCTAAAATTGT	36	974
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	58	38
1245860	1792	1807	21607	21622	GGTCCATTGTTTCTTA	36	975
1245886	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGTGGGAG	83	976
1245912	2351	2366	22166	22181	AACTACAAGAGGTTAT	57	977
1245938	N/A	N/A	3495	3510	ACATATACAGACTAAG	46	978
1245964	N/A	N/A	3673	3688	CTAAGTTATTATCCCC	70	979
1245990	N/A	N/A	4296	4311	GTATAGTATTCTTCAC	81	980
1246016	N/A	N/A	4649	4664	CATTTTTAATACGACT	57	981
124604	N/A	N/A	5166	5181	GCATAAGAGCCAA	67	982

2					ACT		
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	87	48
1246068	N/A	N/A	5662	5677	AGCATAAGTTACCAGA	87	983
1246094	N/A	N/A	5891	5906	TTGTATTTCGCTACTG	58	984
1246120	N/A	N/A	6170	6185	CCTAAATTCAAAGACC	64	985
1246146	N/A	N/A	6429	6444	GTAATGGTAAACTGTA	70	986
1246172	N/A	N/A	6737	6752	TGAGATTACCCCTGGC	53	987
1246198	N/A	N/A	7785	7800	CATAACTACTTCAGTT	3	988
1246224	N/A	N/A	8121	8136	CTTAGTTCATTGTGAT	69	989
1246250	N/A	N/A	8564	8579	CTAAATTTCAGTACCC	33	990
1246276	N/A	N/A	8943	8958	ATCTTAAGAGAAGGTG	43	991
1246302	N/A	N/A	9190	9205	CCCTTAACAAACCTCC	43	992
1246328	N/A	N/A	9429	9444	AACCAATTATATGAGG	38	993
1246354	N/A	N/A	9632	9647	GTGTAGTTTGGTGGGC	33	994
1246380	N/A	N/A	9908	9923	CCTATTTGTAATATTG	0	995
1246406	N/A	N/A	10062	10077	TTATGATAATTTGGTG	0	996
1246432	N/A	N/A	10388	10403	ATCTTAAGGATCATTG	7	997
124645	N/A	N/A	10976	10991	GCATTGTAATCTTG	35	998

8					AG		
1246484	N/A	N/A	11513	11528	TTTATTATGAGGATCT	43	999
1246510	N/A	N/A	11856	11871	TTAAGCAGAATTGTGA	7	1000
1246536	N/A	N/A	12203	12218	ATCATACCACATACCC	45	1001
1246562	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCACCTTG	74	1002
1246588	N/A	N/A	12690	12705	GAATCATTAAGCTTAG	63	1003
1246614	N/A	N/A	12816	12831	CCACATAGCTAACTCA	53	1004
1246640	N/A	N/A	13768	13783	CAATAGTACTATAGTA	14	1005
1246666	N/A	N/A	13953	13968	CTCTAAGTTAGCCCCC	38	1006
1246692	N/A	N/A	14126	14141	AATTACTCCGTTCTGC	6	1007
1246718	N/A	N/A	14317	14332	ATTAAGATGTCCAGGC	31	1008
1246744	N/A	N/A	14480	14495	CAAGGAGTATGACAAC	6	1009
1246770	N/A	N/A	15213	15228	TCCATAAAGCTGGATT	13	1010
1246796	N/A	N/A	15358	15373	TGGTAAGGAGTAGTGG	34	1011
1246822	N/A	N/A	15494	15509	GCATTAATGCCACCCT	36	1012
1246848	N/A	N/A	16255	16270	CAGTAGATTTGGTAGA	49	1013
1246874	N/A	N/A	17042	17057	AGCTTATCGAGTTTAG	54	1014
124690	N/A	N/A	17988	18003	AGTATAGTTATCTT	67	101

0					CT		5
1246926	N/A	N/A	18663	18678	GATACTATTCTCCAAC	44	1016
1246952	N/A	N/A	18872	18887	GATAAGAAGAGAGCTC	36	1017
1246978	N/A	N/A	19549	19564	ATATTGTTTAGCTGAT	14	1018
1247004	N/A	N/A	19751	19766	GATATGAGTAAAGATC	23	1019
1247030	N/A	N/A	20006	20021	GAGTAATCAGTTTTCC	65	1020
1247056	N/A	N/A	20374	20389	AGTAAGGTAAAGTCTA	55	1021
1247082	N/A	N/A	20492	20507	TGACATAACTTCATAG	51	1022

Таблица 14

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245081	17	32	3111	3126	CCTTGTGTAGTCCTAG	67	1023
1245107	92	107	3186	3201	GATGGTGATCAGAAGC	52	1024
1245133	124	139	3218	3233	AACTTCACCAACGACT	0	1025
1245159	216	231	3310	3325	ATTCATAAGTAGTCTG	35	1026
1245185	276	291	7565	7580	TTTCCTCCACACCGCG	18	1027
124521	323	338	7612	7627	CACATACGCATGC	59	102

1					GCA		8
1245237	372	387	7661	7676	TCACCTGATTTAGAGA	13	1029
1245263	418	433	8812	8827	GTCCCAGCATTATTCA	21	1030
1245289	445	460	8839	8854	GTGCTGAGAAGATCGG	0	1031
1245315	489	504	8883	8898	CTAGGATGTTGACCTC	0	1032
1245341	535	550	10421	10436	CTCTCCATCATCGATG	0	1033
1245367	595	610	10481	10496	AGGTAAGGAATCCCTT	0	1034
1245393	650	665	12068	12083	TGTCAGACCTCTGTGA	0	1035
1245419	725	740	12143	12158	GAACCCAGTATTCACA	0	1036
1245445	777	792	15658	15673	CGACTTCATCTGTCTC	19	1037
1245471	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCATCTA	45	1038
1245497*	894	909	20709	20724	TTAAAATCGCTGAGGC	67	1039
1245523*	936	951	20751	20766	TGTGGCCAACCACTGC	75	1040
1245549*	987	1002	20802	20817	ATCATGCATACATCTC	62	1041
1245575	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAATGTT	43	1042
1245601	1150	1165	20965	20980	CCTATGAAAAACTACG	36	1043
1245627	1277	1292	21092	21107	GTATTTACTTTTAGGG	61	1044
124565	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGAA	54	104

3					CAG		5
1245679	1355	1370	21170	21185	GATATTCTGTGGCATG	46	1046
1245705	1404	1419	21219	21234	CCTGCTGAAACTTGAT	19	1047
1245731	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGGGAAATC	63	1048
1245757	1517	1532	21332	21347	AGTAATAAAGTCCAGA	43	1049
1245783	1571	1586	21386	21401	AATATAGAGGGTCCAC	7	1050
1245809	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAGTCGG	69	1051
1245835	1733	1748	21548	21563	TTTGAGCCTAAAATTG	26	1052
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	47	38
1245861	1793	1808	21608	21623	GGGTCCATTGTTTCTT	21	1053
1245887	2190	2205	22005	22020	TCTTGATGTAGTGGGA	44	1054
1245913	2352	2367	22167	22182	TAACTACAAGAGGTTA	22	1055
1245939	N/A	N/A	3507	3522	AACTAACCTGACACAT	20	1056
1245965	N/A	N/A	3674	3689	CCTAAGTTATTATCCC	18	1057
1245991	N/A	N/A	4360	4375	ATACATCAACTCCTCT	64	1058
1246017	N/A	N/A	4650	4665	TCATTTTTAATACGAC	48	1059
1246043	N/A	N/A	5167	5182	TGCATAAGAGCCAAAC	56	1060
124606	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA	84	48

5					GCA		
1246069	N/A	N/A	5663	5678	GAGCATAAGTTACCAG	61	1061
1246095	N/A	N/A	5916	5931	CTTGAATGAGTGGTCT	64	1062
1246121	N/A	N/A	6184	6199	CAATTTACTTTCAGCC	71	1063
1246147	N/A	N/A	6437	6452	AACTAGTGGTAATGGT	32	1064
1246173	N/A	N/A	6741	6756	GCAATGAGATTACCCC	83	1065
1246199	N/A	N/A	7786	7801	ACATAACTACTTCAGT	28	1066
1246225	N/A	N/A	8122	8137	GCTTAGTTCATTGTGA	45	1067
1246251	N/A	N/A	8587	8602	GGGATAAACTGTTCTT	47	1068
1246277	N/A	N/A	8944	8959	TATCTTAAGAGAAGGT	29	1069
1246303	N/A	N/A	9191	9206	ACCCTTAACAAACCTC	36	1070
1246329	N/A	N/A	9430	9445	TAACCAATTATATGAG	0	1071
1246355	N/A	N/A	9636	9651	CTCCGTGTAGTTTGGT	28	1072
1246381	N/A	N/A	9922	9937	GAATTCACTATCTCCC	38	1073
1246407	N/A	N/A	10063	10078	CTTATGATAATTTGGT	2	1074
1246433	N/A	N/A	10389	10404	GATCTTAAGGATCATT	0	1075
1246459	N/A	N/A	11000	11015	TAAATCCAAATCACTC	39	1076
124648	N/A	N/A	11514	11529	TTTTATTATGAGGA	18	107

5					TC		7
1246511	N/A	N/A	11857	11872	ATTAAGCAGAATTGTG	8	1078
1246537	N/A	N/A	12205	12220	TTATCATACCACATAC	19	1079
1246563	N/A	N/A	12512	12527	CAAGAGTTCTTGCAGA	17	1080
1246589	N/A	N/A	12692	12707	TCGAATCATTAAGCTT	34	1081
1246615	N/A	N/A	12817	12832	ACCACATAGCTAACTC	50	1082
1246641	N/A	N/A	13769	13784	GCAATAGTACTATAGT	39	1083
1246667	N/A	N/A	13954	13969	CCTCTAAGTTAGCCCC	97	1084
1246693	N/A	N/A	14127	14142	AAATTACTCCGTTCTG	28	1085
1246719	N/A	N/A	14321	14336	TCAAATTAAGATGTCC	6	1086
1246745	N/A	N/A	14499	14514	TGAGAATTTAAGAGGG	25	1087
1246771	N/A	N/A	15217	15232	GTATTCCATAAAGCTG	10	1088
1246797	N/A	N/A	15359	15374	ATGGTAAGGAGTAGTG	17	1089
1246823	N/A	N/A	15495	15510	TGCATTAATGCCACCC	22	1090
1246849	N/A	N/A	16257	16272	GACAGTAGATTTGGTA	34	1091
1246875	N/A	N/A	17043	17058	AAGCTTATCGAGTTTA	26	1092
1246901	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTATCTTC	28	1093
124692	N/A	N/A	18666	18681	TGGGATACTATTCT	18	109

7					CC		4
1246953	N/A	N/A	18873	18888	GGATAAGAAGAGAGCT	46	1095
1246979	N/A	N/A	19550	19565	GATATTGTTTAGCTGA	59	1096
1247005	N/A	N/A	19753	19768	CTGATATGAGTAAAGA	21	1097
1247031	N/A	N/A	20008	20023	GAGAGTAATCAGTTTT	27	1098
1247057	N/A	N/A	20375	20390	AAGTAAGGTAAAGTCT	20	1099
1247083	N/A	N/A	20571	20586	TTTAACTTTCCTCCGT	16	1100

Таблица 15

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245082	18	33	3112	3127	TCCTTGTGTAGTCCTA	61	1101
1245108	93	108	3187	3202	TGATGGTGATCAGAAG	0	1102
1245134	125	140	3219	3234	AAACTTCACCAACGAC	27	1103
1245160	217	232	3311	3326	AATTCATAAGTAGTCT	28	1104
1245186	277	292	7566	7581	GTTTCCTCCACACCGC	45	1105
1245212	324	339	7613	7628	CCACATACGCATGCGC	68	1106
1245238	373	388	N/A	N/A	TTCACCTGATTTA	9	110

					GAG		7
1245264	419	434	8813	8828	TGTCCCAGCATTATTC	31	1108
1245290	446	461	8840	8855	GGTGCTGAGAAGATCG	33	1109
1245316	490	505	8884	8899	CCTAGGATGTTGACCT	3	1110
1245342	536	551	10422	10437	TCTCTCCATCATCGAT	24	1111
1245368	596	611	10482	10497	GAGGTAAGGAATCCCT	27	1112
1245394	651	666	12069	12084	ATGTCAGACCTCTGTG	19	1113
1245420	726	741	12144	12159	TGAACCCAGTATTCAC	10	1114
1245446	778	793	15659	15674	ACGACTTCATCTGTCT	8	1115
1245472	806	821	15687	15702	GGTAAGTATTCCATCT	12	1116
1245498*	895	910	20710	20725	TTTAAAATCGCTGAGG	24	1117
1245524*	937	952	20752	20767	TTGTGGCCAACCACTG	83	1118
1245550*	988	1003	20803	20818	TATCATGCATACATCT	45	1119
1245576	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAACCAATGT	62	1120
1245602	1154	1169	20969	20984	CAGACCTATGAAAAAC	26	1121
1245628	1296	1311	21111	21126	GTGTAAATAAGTTCTC	61	1122
1245654	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTTGAACA	44	1123
1245680	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTG	69	112

					GCAT		4
1245706	1405	1420	21220	21235	GCCTGCTGAAACTTGA	18	1125
1245732	1483	1498	21298	21313	GGGCTAATGAAAAAGG	14	1126
1245758	1520	1535	21335	21350	TCAAGTAATAAAGTCC	49	1127
1245784	1572	1587	21387	21402	AAATATAGAGGGTCCA	0	1128
1245810	1631	1646	21446	21461	ATTTAAAATAGAGTCG	24	1129
1245836	1738	1753	21553	21568	TAATTTTTGAGCCTAA	41	1130
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	55	38
1245862	1794	1809	21609	21624	TGGGTCCATTGTTTCT	35	1131
1245888	2191	2206	22006	22021	GTCTTGATGTAGTGGG	67	1132
1245914	2353	2368	22168	22183	ATAACTACAAGAGGTT	64	1133
1245940	N/A	N/A	3508	3523	TAACTAACCTGACACA	57	1134
1245966	N/A	N/A	3675	3690	CCCTAAGTTATTATCC	25	1135
1245992	N/A	N/A	4361	4376	TATACATCAACTCCTC	39	1136
1246018	N/A	N/A	4652	4667	AGTCATTTTTAATACG	13	1137
1246044	N/A	N/A	5168	5183	TTGCATAAGAGCCAAA	46	1138
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	75	48
1246070	N/A	N/A	5736	5751	TAGTTGGTAGCT	66	113

					TGCT		9
1246096	N/A	N/A	5918	5933	ACCTTGAATGAG TGGT	26	1140
1246122	N/A	N/A	6185	6200	GCAATTTACTTTC AGC	66	1141
1246148	N/A	N/A	6441	6456	TCTAAACTAGTG GTAA	24	1142
1246174	N/A	N/A	6743	6758	TTGCAATGAGAT TACC	29	1143
1246200	N/A	N/A	7787	7802	GACATAACTACT TCAG	66	1144
1246226	N/A	N/A	8133	8148	TTTGTTAGAGTG CTTA	80	1145
1246252	N/A	N/A	8596	8611	CATAAAGGTGGG ATAA	23	1146
1246278	N/A	N/A	8945	8960	GTATCTTAAGAG AAGG	30	1147
1246304	N/A	N/A	9208	9223	AAAGATGTACAC TGAC	57	1148
1246330	N/A	N/A	9431	9446	CTAACCAATTAT ATGA	21	1149
1246356	N/A	N/A	9648	9663	AATGTATGAGGT CTCC	65	1150
1246382	N/A	N/A	9926	9941	GATTGAATTCAC TATC	0	1151
1246408	N/A	N/A	10064	10079	CCTTATGATAATT TGG	29	1152
1246434	N/A	N/A	10390	10405	TGATCTTAAGGA TCAT	0	1153
1246460	N/A	N/A	11030	11045	CATTCTAAACTA CTAT	11	1154
1246486	N/A	N/A	11542	11557	GACAATGGTTGC CACT	63	1155
1246512	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGAA	37	115

					TTGT		6
1246538	N/A	N/A	12209	12224	CAATTTATCATACCAC	37	1157
1246564	N/A	N/A	12513	12528	ACAAGAGTTCTTGCAG	29	1158
1246590	N/A	N/A	12693	12708	TTCGAATCATTAAGCT	63	1159
1246616	N/A	N/A	12862	12877	CACCATGAAGGACTCC	48	1160
1246642	N/A	N/A	13770	13785	TGCAATAGTACTATAG	24	1161
1246668	N/A	N/A	13975	13990	ATTTAGCATTGCCTGT	10	1162
1246694	N/A	N/A	14128	14143	TAAATTACTCCGTTCT	36	1163
1246720	N/A	N/A	14362	14377	GTGCAAGATGATGACA	19	1164
1246746	N/A	N/A	14541	14556	GTATTTGAGATTCACC	41	1165
1246772	N/A	N/A	15244	15259	GCTAAGTATACTTTCT	37	1166
1246798	N/A	N/A	15360	15375	GATGGTAAGGAGTAGT	28	1167
1246824	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGCCACC	67	1168
1246850	N/A	N/A	16272	16287	CAAAGTTTGGGCAGAG	44	1169
1246876	N/A	N/A	17046	17061	AAAAAGCTTATCGAGT	8	1170
1246902	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTTATCT	66	1171
1246928	N/A	N/A	18671	18686	TTTACTGGGATACTAT	25	1172
1246954	N/A	N/A	18901	18916	AGGGAAGATCTG	4	117

					GCTG		3
1246980	N/A	N/A	19563	19578	AGCTATTGTCTTTGAT	39	1174
1247006	N/A	N/A	19760	19775	CTCTTATCTGATATGA	7	1175
1247032	N/A	N/A	20037	20052	GCATTAAAACTCTCAT	35	1176
1247058	N/A	N/A	20376	20391	CAAGTAAGGTAAAGTC	33	1177
1247084	N/A	N/A	20572	20587	GTTTAACTTTCCTCCG	30	1178

Таблица 16

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245083	19	34	3113	3128	GTCCTTGTGTAGTCCT	62	1179
1245109	98	113	3192	3207	GTAGATGATGGTGATC	36	1180
1245135	126	141	3220	3235	AAAACTTCACCAACGA	29	1181
1245161	240	255	3334	3349	CCAATATGCTCTGTCG	65	1182
1245187	278	293	7567	7582	AGTTTCCTCCACACCG	28	1183
1245213	325	340	7614	7629	ACCACATACGCATGCG	45	1184
1245239	374	389	N/A	N/A	CTTCACCTGATTTAGA	7	1185
124526	421	436	8815	8830	ACTGTCCCAGCAT	40	118

5					TAT		6
1245291	452	467	8846	8861	ATCCTTGGTGCTGAGA	13	1187
1245317	491	506	8885	8900	TCCTAGGATGTTGACC	0	1188
1245343	537	552	10423	10438	TTCTCTCCATCATCGA	35	1189
1245369	597	612	10483	10498	TGAGGTAAGGAATCCC	2	1190
1245395	652	667	12070	12085	GATGTCAGACCTCTGT	6	1191
1245421	727	742	12145	12160	GTGAACCCAGTATTCA	1	1192
1245447	779	794	15660	15675	TACGACTTCATCTGTC	29	1193
1245473	807	822	15688	15703	TGGTAAGTATTCCATC	26	1194
1245499*	896	911	20711	20726	ATTTAAAATCGCTGAG	30	1195
1245525*	938	953	20753	20768	TTTGTGGCCAACCACT	88	1196
1245551*	989	1004	20804	20819	TTATCATGCATACATC	52	1197
1245577	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAACCAATG	46	1198
1245603	1180	1195	20995	21010	GTTTTTAAGAGGCATG	63	1199
1245629	1298	1313	21113	21128	CTGTGTAAATAAGTTC	38	1200
1245655	1329	1344	21144	21159	GGAATGCTACTTGAAC	63	1201
1245681	1357	1372	21172	21187	TTGATATTCTGTGGCA	87	1202
124570	1406	1421	21221	21236	TGCCTGCTGAAAC	31	120

7					TTG		3
1245733	1488	1503	21303	21318	GTTTTGGGCTAATGAA	54	1204
1245759	1538	1553	21353	21368	GTTATACAGAAGACAG	54	1205
1245785	1573	1588	21388	21403	GAAATATAGAGGGTCC	22	1206
1245811	1654	1669	21469	21484	GGGCTAGAACTTAAAA	35	1207
1245837	1742	1757	21557	21572	GCTTTAATTTTTGAGC	26	1208
1245863	1795	1810	21610	21625	TTGGGTCCATTGTTTC	44	1209
1245889	2192	2207	22007	22022	AGTCTTGATGTAGTGG	63	1210
1245915	2354	2369	22169	22184	TATAACTACAAGAGGT	46	1211
1245941	N/A	N/A	3509	3524	CTAACTAACCTGACAC	23	1212
1245967	N/A	N/A	3703	3718	TAATTTTCAGATCCCG	75	1213
1245993	N/A	N/A	4362	4377	ATATACATCAACTCCT	43	1214
1246019	N/A	N/A	4991	5006	GAATTTTTGAGGTTGG	77	1215
1246045	N/A	N/A	5173	5188	TTAGATTGCATAAGAG	61	1216
1246071	N/A	N/A	5738	5753	TTTAGTTGGTAGCTTG	63	1217
1246097	N/A	N/A	5919	5934	AACCTTGAATGAGTGG	50	1218
1246123	N/A	N/A	6204	6219	CATAGGACATGGAGAC	69	1219
124614	N/A	N/A	6443	6458	ATTCTAAACTAGT	39	122

9					GGT		0
1246175	N/A	N/A	6784	6799	CTCCTTATTTGTTAGA	26	1221
1246201	N/A	N/A	7788	7803	TGACATAACTACTTCA	22	1222
1246227	N/A	N/A	8137	8152	AAAGTTTGTTAGAGTG	75	1223
1246253	N/A	N/A	8597	8612	TCATAAAGGTGGGATA	40	1224
1246279	N/A	N/A	8959	8974	GTTATAAGTTTCATGT	21	1225
1246305	N/A	N/A	9215	9230	GCATTGAAAAGATGTA	0	1226
1246331	N/A	N/A	9476	9491	TCTATACAAAGGCAGT	53	1227
1246357	N/A	N/A	9649	9664	TAATGTATGAGGTCTC	51	1228
1246383	N/A	N/A	9928	9943	ATGATTGAATTCACTA	33	1229
1246409	N/A	N/A	10112	10127	TAAACAATATTAAGGG	0	1230
1246435	N/A	N/A	10494	10509	CCAATATGGGATGAGG	60	1231
1246461	N/A	N/A	11074	11089	TTACAACCTGGTTTCA	25	1232
1246487	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTGCCAC	40	1233
1246513	N/A	N/A	11859	11874	TGATTAAGCAGAATTG	57	1234
1246539	N/A	N/A	12210	12225	TCAATTTATCATACCA	26	1235
1246565	N/A	N/A	12514	12529	GACAAGAGTTCTTGCA	22	1236
124659	N/A	N/A	12694	12709	TTTCGAATCATTA	30	123

1					AGC		7
1246617	N/A	N/A	12875	12890	ACCTATGGTCTAACAC	14	1238
1246643	N/A	N/A	13771	13786	TTGCAATAGTACTATA	3	1239
1246669	N/A	N/A	13976	13991	TATTTAGCATTGCCTG	12	1240
1246695	N/A	N/A	14129	14144	CTAAATTACTCCGTTC	20	1241
1246721	N/A	N/A	14377	14392	TAGAATTGTCTGTTAG	9	1242
1246747	N/A	N/A	14542	14557	CGTATTTGAGATTCAC	59	1243
1246773	N/A	N/A	15245	15260	AGCTAAGTATACTTTC	18	1244
1246799	N/A	N/A	15361	15376	AGATGGTAAGGAGTAG	26	1245
1246825	N/A	N/A	15511	15526	ATATTCCAGGATTTGC	26	1246
1246851	N/A	N/A	16273	16288	GCAAAGTTTGGGCAGA	50	1247
1246877	N/A	N/A	17047	17062	AAAAAAGCTTATCGAG	7	1248
1246903	N/A	N/A	17992	18007	AGTTAGTATAGTTATC	74	1249
1246929	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGAGACTC	68	1250
1246955	N/A	N/A	18925	18940	GAAAGATGGAATGAGC	54	1251
1246981	N/A	N/A	19588	19603	AGGTAAACTAAAGTAC	6	1252
1247007	N/A	N/A	19778	19793	CATACCACTCTTCTCA	24	1253
124703	N/A	N/A	20039	20054	ATGCATTAAAACT	12	125

3					CTC		4
1247059	N/A	N/A	20377	20392	ACAAGTAAGGTAAAGT	38	1255
1247085	N/A	N/A	20589	20604	AGAGTTATCTGGTTTG	56	1256

Таблица 17

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245084	20	35	3114	3129	AGTCCTTGTGTAGTCC	64	1257
1245110	100	115	3194	3209	GAGTAGATGATGGTGA	28	1258
1245136	127	142	3221	3236	AAAAACTTCACCAACG	8	1259
1245162	241	256	3335	3350	ACCAATATGCTCTGTC	67	1260
1245188	289	304	7578	7593	CACTCAGCTGCAGTTT	13	1261
1245214	326	341	7615	7630	TACCACATACGCATGC	33	1262
1245240	375	390	N/A	N/A	TCTTCACCTGATTTAG	24	1263
1245266	422	437	8816	8831	TACTGTCCCAGCATTA	21	1264
1245292	453	468	8847	8862	CATCCTTGGTGCTGAG	12	1265
1245318	492	507	8886	8901	GTCCTAGGATGTTGAC	1	1266
124534	538	553	10424	10439	TTTCTCTCCATCAT	27	126

4					CG		7
1245370	598	613	10484	10499	ATGAGGTAAGGAATCC	0	1268
1245396	654	669	12072	12087	CTGATGTCAGACCTCT	35	1269
1245422	728	743	12146	12161	GGTGAACCCAGTATTC	7	1270
1245448	780	795	15661	15676	TTACGACTTCATCTGT	36	1271
1245474	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGTATTCC	67	1272
1245500*	897	912	20712	20727	GATTTAAAATCGCTGA	49	1273
1245526*	939	954	20754	20769	TTTTGTGGCCAACCAC	77	1274
1245552*	992	1007	20807	20822	TCATTATCATGCATAC	67	1275
1245578	1078	1093	20893	20908	CTAGTGCCAAACCAAT	49	1276
1245604	1183	1198	20998	21013	GAAGTTTTTAAGAGGC	64	1277
1245630	1299	1314	21114	21129	CCTGTGTAAATAAGTT	18	1278
1245656	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTACTTGA	72	1279
1245682	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCTGTGGC	80	1280
1245708	1408	1423	21223	21238	GCTGCCTGCTGAAACT	38	1281
1245734	1489	1504	21304	21319	CGTTTTGGGCTAATGA	48	1282
1245760	1540	1555	21355	21370	GAGTTATACAGAAGAC	61	1283
124578	1574	1589	21389	21404	GGAAATATAGAGG	50	128

6					GTC		4
1245812	1668	1683	21483	21498	AAAAGGTTATCATGGG	49	1285
1245838	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTTTAAT	67	1286
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	61	38
1245864	1796	1811	21611	21626	CTTGGGTCCATTGTTT	44	1287
1245890	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGTAGTG	55	1288
1245916	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAAGAGG	68	1289
1245942	N/A	N/A	3511	3526	ATCTAACTAACCTGAC	0	1290
1245968	N/A	N/A	3704	3719	GTAATTTTCAGATCCC	82	1291
1245994	N/A	N/A	4363	4378	TATATACATCAACTCC	61	1292
1246020	N/A	N/A	5029	5044	GCTTAAATGTTTAACC	67	1293
1246046	N/A	N/A	5175	5190	GTTTAGATTGCATAAG	46	1294
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	88	48
1246072	N/A	N/A	5739	5754	ATTTAGTTGGTAGCTT	35	1295
1246098	N/A	N/A	5920	5935	AAACCTTGAATGAGTG	37	1296
1246124	N/A	N/A	6205	6220	CCATAGGACATGGAGA	68	1297
1246150	N/A	N/A	6444	6459	AATTCTAAACTAGTGG	31	1298
124617	N/A	N/A	6795	6810	TAAAAATTGGCCT	29	12

6			7104	7119	CCT		99
1246202	N/A	N/A	7804	7819	ATATATCCTTCCTTGG	20	1300
1246228	N/A	N/A	8139	8154	GTAAAGTTTGTTAGAG	54	1301
1246254	N/A	N/A	8598	8613	GTCATAAAGGTGGGAT	28	1302
1246280	N/A	N/A	8960	8975	CGTTATAAGTTTCATG	33	1303
1246306	N/A	N/A	9256	9271	AATCATGGTGTGGAGG	11	1304
1246332	N/A	N/A	9497	9512	GGAAGATTAATCATAA	32	1305
1246358	N/A	N/A	9650	9665	CTAATGTATGAGGTCT	46	1306
1246384	N/A	N/A	9937	9952	TAATGAATCATGATTG	2	1307
1246410	N/A	N/A	10145	10160	GAATCAAATAGATCCT	46	1308
1246436	N/A	N/A	10495	10510	ACCAATATGGGATGAG	24	1309
1246462	N/A	N/A	11078	11093	ATAATTACAACCTGGT	44	1310
1246488	N/A	N/A	11547	11562	CTCTTGACAATGGTTG	50	13 11
			11572	11587			
1246514	N/A	N/A	11861	11876	CATGATTAAGCAGAAT	42	1312
1246540	N/A	N/A	12211	12226	ATCAATTTATCATACC	11	1313
1246566	N/A	N/A	12515	12530	AGACAAGAGTTCTTGC	30	1314
1246592	N/A	N/A	12701	12716	AAATTGGTTTCGAATC	32	1315
124661	N/A	N/A	12889	12904	CTTTAGTCAACAG	12	131

8					TAC		6
1246644	N/A	N/A	13783	13798	AACAATCAGGAGTTGC	31	1317
1246670	N/A	N/A	13997	14012	CTCTATAAAATCAATC	0	1318
1246696	N/A	N/A	14130	14145	TCTAAATTACTCCGTT	15	1319
1246722	N/A	N/A	14378	14393	GTAGAATTGTCTGTTA	51	1320
1246748	N/A	N/A	14556	14571	TCCGGTAAGAATTTCG	63	1321
1246774	N/A	N/A	15246	15261	TAGCTAAGTATACTTT	10	1322
1246800	N/A	N/A	15364	15379	ATTAGATGGTAAGGAG	4	1323
1246826	N/A	N/A	15570	15585	GTAAATGATGGCAGGA	34	1324
1246852	N/A	N/A	16274	16289	AGCAAAGTTTGGGCAG	44	1325
1246878	N/A	N/A	17077	17092	AAATTAGAGGCCCAGG	43	1326
1246904	N/A	N/A	17994	18009	GAAGTTAGTATAGTTA	59	1327
1246930	N/A	N/A	18732	18747	CTAGTTACAAACCACC	43	1328
1246956	N/A	N/A	18958	18973	AGATTTACTTCCTTGT	41	1329
1246982	N/A	N/A	19590	19605	TAAGGTAAACTAAAGT	9	1330
1247008	N/A	N/A	19781	19796	ATACATACCACTCTTC	18	1331
1247034	N/A	N/A	20087	20102	AGTAACTTTATTAACG	12	1332
124706	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTAAG	52	133

0					GTA		3
1247086	N/A	N/A	20599	20614	GAATACGCTGAGAGTT	11	1334

Таблица 18

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245085	21	36	3115	3130	CAGTCCTTGTGTAGTC	70	1335
1245111	101	116	3195	3210	GGAGTAGATGATGGTG	31	1336
1245137	154	169	3248	3263	GCCACAGATTTTCTCC	49	1337
1245163	242	257	3336	3351	AACCAATATGCTCTGT	51	1338
1245189	290	305	7579	7594	GCACTCAGCTGCAGTT	29	1339
1245215	327	342	7616	7631	CTACCACATACGCATG	25	1340
1245241	392	407	8786	8801	TACATCACCCACTTCT	37	1341
1245267	423	438	8817	8832	ATACTGTCCCAGCATT	32	1342
1245293	454	469	8848	8863	TCATCCTTGGTGCTGA	12	1343
1245319	493	508	8887	8902	TGTCCTAGGATGTTGA	41	1344
1245345	548	563	10434	10449	GTGGCCATGATTTCTC	40	1345
124537	599	614	10485	10500	GATGAGGTAAGGA	0	134

1					ATC		6
1245397	655	670	12073	12088	TCTGATGTCAGACCTC	42	1347
1245423	729	744	12147	12162	TGGTGAACCCAGTATT	0	1348
1245449	781	796	15662	15677	CTTACGACTTCATCTG	38	1349
1245475	812	827	15693	15708	CTTATTGGTAAGTATT	22	1350
12455011*	898	913	20713	20728	CGATTTAAAATCGCTG	40	1351
12455527*	940	955	20755	20770	ATTTTGTGGCCAACCA	59	1352
1245553	996	1011	20811	20826	CATATCATTATCATGC	66	1353
1245579	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAACCAA	70	1354
1245605	1192	1207	21007	21022	GTAAGCACAGAAGTTT	55	1355
1245631	1300	1315	21115	21130	CCCTGTGTAAATAAGT	41	1356
1245657	1332	1347	21147	21162	ATTGGAATGCTACTTG	53	1357
1245683	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCTGTGG	68	1358
1245709	1412	1427	21227	21242	TAAAGCTGCCTGCTGA	44	1359
1245735	1490	1505	21305	21320	CCGTTTTGGGCTAATG	58	1360
1245761	1545	1560	21360	21375	CTTCAGAGTTATACAG	35	1361
1245787	1575	1590	21390	21405	AGGAAATATAGAGGGT	54	1362
124581	1670	1685	21485	21500	GAAAAAGGTTATC	31	136

3					ATG		3
1245839	1751	1766	21566	21581	CCTGTGTTAGCTTTAA	67	1364
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	58	38
1245865	1797	1812	21612	21627	TCTTGGGTCCATTGTT	60	1365
1245891	2194	2209	22009	22024	TTAGTCTTGATGTAGT	61	1366
1245917	2378	2393	22193	22208	GTTTAGAAGTCAAACG	0	1367
1245943	N/A	N/A	3512	3527	CATCTAACTAACCTGA	0	1368
1245969	N/A	N/A	3750	3765	TAAAGGTTTCTGTTGC	66	1369
1245995	N/A	N/A	4405	4420	ATTCGAATTTCTTCAA	65	1370
1246021	N/A	N/A	5042	5057	GAATCATTCAGTAGCT	65	1371
1246047	N/A	N/A	5177	5192	CAGTTTAGATTGCATA	60	1372
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	85	48
1246073	N/A	N/A	5740	5755	GATTTAGTTGGTAGCT	63	1373
1246099	N/A	N/A	5921	5936	CAAACCTTGAATGAGT	53	1374
1246125	N/A	N/A	6206	6221	ACCATAGGACATGGAG	62	1375
1246151	N/A	N/A	6445	6460	TAATTCTAAACTAGTG	11	1376
1246177	N/A	N/A	6796	6811	ATAAAAATTGGCCTCC	41	1377
124620	N/A	N/A	7828	7843	TGGATTACATACA	68	137

3					AGA		8
1246229	N/A	N/A	8140	8155	TGTAAAGTTTGTTAGA	35	1379
1246255	N/A	N/A	8599	8614	TGTCATAAAGGTGGGA	48	1380
1246281	N/A	N/A	8961	8976	CCGTTATAAGTTTCAT	54	1381
1246307	N/A	N/A	9257	9272	AAATCATGGTGTGGAG	1	1382
1246333	N/A	N/A	9499	9514	CTGGAAGATTAATCAT	31	1383
1246359	N/A	N/A	9652	9667	AGCTAATGTATGAGGT	56	1384
1246385	N/A	N/A	9938	9953	CTAATGAATCATGATT	20	1385
1246411	N/A	N/A	10180	10195	CTAATCTCAGTACTCC	53	1386
1246437	N/A	N/A	10496	10511	TACCAATATGGGATGA	1	1387
1246463	N/A	N/A	11079	11094	TATAATTACAACCTGG	46	1388
1246489	N/A	N/A	11548	11563	TCTCTTGACAATGGTT	70	1389
			11573	11588			
1246515	N/A	N/A	11865	11880	CTTACATGATTAAGCA	44	1390
1246541	N/A	N/A	12238	12253	GCCTAAACATTTCTCA	2	1391
1246567	N/A	N/A	12516	12531	GAGACAAGAGTTCTTG	19	1392
1246593	N/A	N/A	12703	12718	AAAAATTGGTTTCGAA	13	1393
1246619	N/A	N/A	13551	13566	CTCTCTAAAGGGCTGC	55	1394
124664	N/A	N/A	13813	13828	TTTTATTGGGCCCA	18	139

5					AT		5
1246671	N/A	N/A	14007	14022	ATCTAGCAACCTCTAT	12	1396
1246697	N/A	N/A	14131	14146	TTCTAAATTACTCCGT	53	1397
1246723	N/A	N/A	14380	14395	GTGTAGAATTGTCTGT	42	1398
1246749	N/A	N/A	14557	14572	TTCCGGTAAGAATTTC	33	1399
1246775	N/A	N/A	15248	15263	TATAGCTAAGTATACT	23	1400
1246801	N/A	N/A	15365	15380	CATTAGATGGTAAGGA	32	1401
1246827	N/A	N/A	15571	15586	AGTAAATGATGGCAGG	40	1402
1246853	N/A	N/A	16287	16302	TAGAATAGTCTTCAGC	70	1403
1246879	N/A	N/A	17135	17150	AATAGCCATGTAGCTA	28	1404
1246905	N/A	N/A	17995	18010	TGAAGTTAGTATAGTT	43	1405
1246931	N/A	N/A	18733	18748	CCTAGTTACAAACCAC	51	1406
1246957	N/A	N/A	18962	18977	TGCAAGATTTACTTCC	45	1407
1246983	N/A	N/A	19598	19613	CTCTATAATAAGGTAA	0	1408
1247009	N/A	N/A	19782	19797	GATACATACCACTCTT	52	1409
1247035	N/A	N/A	20110	20125	CAAGACATTCTAGCCT	58	1410
1247061	N/A	N/A	20383	20398	GTAATCACAAGTAAGG	70	1411
124708	N/A	N/A	20600	20615	AGAATACGCTGAG	56	141

7					AGT		2

Таблица 19

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245086	22	37	3116	3131	TCAGTCCTTGTGTAGT	72	1413
1245112	103	118	3197	3212	TAGGAGTAGATGATGG	15	1414
1245138	166	181	3260	3275	ACAATCTCCCCAGCCA	67	1415
1245164	243	258	3337	3352	GAACCAATATGCTCTG	61	1416
1245190	291	306	7580	7595	GGCACTCAGCTGCAGT	49	1417
1245216	328	343	7617	7632	TCTACCACATACGCAT	55	1418
1245242	393	408	8787	8802	TTACATCACCCACTTC	37	1419
1245268	424	439	8818	8833	TATACTGTCCCAGCAT	40	1420
1245294	456	471	8850	8865	CTTCATCCTTGGTGCT	30	1421
1245320	494	509	8888	8903	ATGTCCTAGGATGTTG	50	1422
1245346	551	566	10437	10452	GATGTGGCCATGATTT	9	1423
1245372	606	621	10492	10507	AATATGGGATGAGGTA	53	1424
124539	656	671	12074	12089	TTCTGATGTCAGAC	42	142

8					CT		5
1245424	730	745	12148	12163	TTGGTGAACCCAGTAT	31	1426
1245450	782	797	15663	15678	TCTTACGACTTCATCT	34	1427
1245476	813	828	15694	15709	TCTTATTGGTAAGTAT	25	1428
12455502*	899	914	20714	20729	ACGATTTAAAATCGCT	44	1429
12455528*	941	956	20756	20771	GATTTTGTGGCCAACC	91	1430
1245554	1006	1021	20821	20836	CGAAACTATTCATATC	66	1431
1245580	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCCAAACCA	78	1432
1245606	1198	1213	21013	21028	GTTTATGTAAGCACAG	67	1433
1245632	1301	1316	21116	21131	TCCCTGTGTAAATAAG	35	1434
1245658	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCTACTT	58	1435
1245684	1364	1379	21179	21194	GTTCTTGTTGATATTC	84	1436
1245710	1414	1429	21229	21244	GATAAAGCTGCCTGCT	42	1437
1245736	1491	1506	21306	21321	ACCGTTTTGGGCTAAT	78	1438
1245762	1547	1562	21362	21377	GACTTCAGAGTTATAC	16	1439
1245788	1589	1604	21404	21419	GACTATAAAAAGGGAG	40	1440
1245814	1702	1717	21517	21532	GACCAAGGATATATGA	48	1441
124584	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAGCTT	56	144

0					TA		2
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	57	38
1245866	1798	1813	21613	21628	CTCTTGGGTCCATTGT	40	1443
1245892	2195	2210	22010	22025	ATTAGTCTTGATGTAG	67	1444
1245918	2379	2394	22194	22209	AGTTTAGAAGTCAAAC	23	1445
1245944	N/A	N/A	3530	3545	TCTTAATTACATTCCC	64	1446
1245970	N/A	N/A	3751	3766	CTAAAGGTTTCTGTTG	34	1447
1245996	N/A	N/A	4406	4421	CATTCGAATTTCTTCA	77	1448
1246022	N/A	N/A	5045	5060	AGTGAATCATTCAGTA	86	1449
1246048	N/A	N/A	5178	5193	ACAGTTTAGATTGCAT	84	1450
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	82	48
1246074	N/A	N/A	5741	5756	TGATTTAGTTGGTAGC	79	1451
1246100	N/A	N/A	5923	5938	GGCAAACCTTGAATGA	61	1452
1246126	N/A	N/A	6207	6222	AACCATAGGACATGGA	71	1453
1246152	N/A	N/A	6446	6461	GTAATTCTAAACTAGT	39	1454
1246178	N/A	N/A	6914	6929	CTCGGGAAGTTTAGAC	47	1455
1246204	N/A	N/A	7829	7844	GTGGATTACATACAAG	57	1456
124623	N/A	N/A	8141	8156	ATGTAAAGTTTGTT	12	145

0					AG		7
1246256	N/A	N/A	8610	8625	CAAGGGAACACTGTCA	58	1458
1246282	N/A	N/A	8962	8977	TCCGTTATAAGTTTCA	65	1459
1246308	N/A	N/A	9260	9275	ACAAAATCATGGTGTG	26	1460
1246334	N/A	N/A	9510	9525	ATATTGAGGCACTGGA	53	1461
1246360	N/A	N/A	9653	9668	TAGCTAATGTATGAGG	48	1462
1246386	N/A	N/A	9939	9954	ACTAATGAATCATGAT	39	1463
1246412	N/A	N/A	10181	10196	ACTAATCTCAGTACTC	45	1464
1246438	N/A	N/A	10498	10513	CTTACCAATATGGGAT	11	1465
1246464	N/A	N/A	11155	11170	TGGAAACATGCTTGGC	62	1466
1246490	N/A	N/A	11549	11564	TTCTCTTGACAATGGT	67	1467
			11574	11589			
1246516	N/A	N/A	11892	11907	GTATAAATGGCAATTC	56	1468
1246542	N/A	N/A	12251	12266	TATTAGTTGGCCTGCC	14	1469
1246568	N/A	N/A	12598	12613	TCTTATCCACACCTTC	31	1470
1246594	N/A	N/A	12704	12719	AAAAAATTGGTTTCGA	20	1471
1246620	N/A	N/A	13574	13589	CTATCAGAACAGTTCA	48	1472
1246646	N/A	N/A	13814	13829	TTTTTATTGGGCCCAA	51	1473
124667	N/A	N/A	14008	14023	AATCTAGCAACCTC	22	147

2					TA		4
1246698	N/A	N/A	14132	14147	TTTCTAAATTACTCCG	54	1475
1246724	N/A	N/A	14382	14397	TAGTGTAGAATTGTCT	46	1476
1246750	N/A	N/A	14600	14615	AGAAATCTAAGAACCC	25	1477
1246776	N/A	N/A	15252	15267	ATTCTATAGCTAAGTA	23	1478
1246802	N/A	N/A	15366	15381	GCATTAGATGGTAAGG	64	1479
1246828	N/A	N/A	15633	15648	CCATAATCTGTGATTA	9	1480
1246854	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTCTTCA	46	1481
1246880	N/A	N/A	17136	17151	GAATAGCCATGTAGCT	21	1482
1246906	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGTATAGT	55	1483
1246932	N/A	N/A	18734	18749	GCCTAGTTACAAACCA	56	1484
1246958	N/A	N/A	18968	18983	GACTAATGCAAGATTT	55	1485
1246984	N/A	N/A	19599	19614	ACTCTATAATAAGGTA	42	1486
1247010	N/A	N/A	19785	19800	ACTGATACATACCACT	52	1487
1247036	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCTAGC	61	1488
1247062	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAGTAA	30	1489
1247088	N/A	N/A	20601	20616	TAGAATACGCTGAGAG	47	1490

Таблица 20

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245087	23	38	3117	3132	TTCAGTCCTTGTGTAG	45	1491
1245113	104	119	3198	3213	GTAGGAGTAGATGATG	7	1492
1245139	167	182	3261	3276	AACAATCTCCCCAGCC	59	1493
1245165	244	259	3338	3353	AGAACCAATATGCTCT	38	1494
1245191	292	307	7581	7596	CGGCACTCAGCTGCAG	55	1495
1245217	329	344	7618	7633	GTCTACCACATACGCA	66	1496
1245243	394	409	8788	8803	GTTACATCACCCACTT	41	1497
1245269	425	440	8819	8834	ATATACTGTCCCAGCA	43	1498
1245295	457	472	8851	8866	TCTTCATCCTTGGTGC	48	1499
1245321	495	510	8889	8904	AATGTCCTAGGATGTT	70	1500
1245347	552	567	10438	10453	CGATGTGGCCATGATT	44	1501
1245373	607	622	10493	10508	CAATATGGGATGAGGT	62	1502
1245399	657	672	12075	12090	GTTCTGATGTCAGACC	55	1503

1245425	731	746	12149	12164	TTTGGTGAACCCAGTA	34	1504
1245451	783	798	15664	15679	TTCTTACGACTTCATC	47	1505
1245477	835	850	15716	15731	TACGATGGAACAAAAA	20	1506
1245503*	900	915	20715	20730	TACGATTTAAAATCGC	0	1507
1245529*	942	957	20757	20772	TGATTTTGTGGCCAAC	72	1508
1245555	1007	1022	20822	20837	TCGAAACTATTCATAT	64	1509
1245581	1081	1096	20896	20911	CTGCTAGTGCCAAACC	74	1510
1245607	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATGTAAGC	80	1511
1245633	1305	1320	21120	21135	ACCTTCCCTGTGTAAA	60	1512
1245659	1334	1349	21149	21164	AGATTGGAATGCTACT	63	1513
1245685	1366	1381	21181	21196	GTGTTCTTGTTGATAT	81	1514
1245711	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTGCCTGC	48	1515
1245737	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGGCTAA	85	1516
1245763	1548	1563	21363	21378	GGACTTCAGAGTTATA	36	1517
1245789	1599	1614	21414	21429	TATCTTATAAGACTAT	43	1518
1245815	1703	1718	21518	21533	GGACCAAGGATATATG	56	1519
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	67	38

1245867	1799	1814	21614	21629	TCTCTTGGGTCCATTG	63	1520
1245893	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTGATGTA	65	1521
1245919	N/A	N/A	3356	3371	ACCTTATTAATATCCC	71	1522
1245945	N/A	N/A	3532	3547	GTTCTTAATTACATTC	64	1523
1245971	N/A	N/A	3753	3768	CACTAAAGGTTTCTGT	56	1524
1245997	N/A	N/A	4407	4422	TCATTCGAATTTCTTC	76	1525
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	87	1526
1246049	N/A	N/A	5179	5194	AACAGTTTAGATTGCA	71	1527
1246075	N/A	N/A	5742	5757	CTGATTTAGTTGGTAG	78	1528
1246101	N/A	N/A	5928	5943	TTTAGGGCAAACCTTG	67	1529
1246127	N/A	N/A	6208	6223	TAACCATAGGACATGG	70	1530
1246153	N/A	N/A	6447	6462	AGTAATTCTAAACTAG	31	1531
1246179	N/A	N/A	7101	7116	AAATTGGCCTCCTGGG	44	1532
1246205	N/A	N/A	7846	7861	ATAATGGGCAGAGCTG	53	1533
1246231	N/A	N/A	8165	8180	TTATTGTAGGGATTGA	63	1534
1246257	N/A	N/A	8612	8627	GCCAAGGGAACACTGT	61	1535
1246283	N/A	N/A	8975	8990	GAAGTATGTGAACTCC	56	1536

1246309	N/A	N/A	9312	9327	ATTACTTCTGATGTCC	65	1537
1246335	N/A	N/A	9511	9526	AATATTGAGGCACTGG	54	1538
1246361	N/A	N/A	9656	9671	AGGTAGCTAATGTATG	53	1539
1246387	N/A	N/A	9940	9955	CACTAATGAATCATGA	25	1540
1246413	N/A	N/A	10182	10197	CACTAATCTCAGTACT	48	1541
1246439	N/A	N/A	10501	10516	ATACTTACCAATATGG	0	1542
1246465	N/A	N/A	11156	11171	ATGGAAACATGCTTGG	48	1543
1246491	N/A	N/A	11565	11580	CAATGGTTGATAGTTT	47	1544
1246517	N/A	N/A	11894	11909	GAGTATAAATGGCAAT	53	1545
1246543	N/A	N/A	12252	12267	CTATTAGTTGGCCTGC	32	1546
1246569	N/A	N/A	12600	12615	GTTCTTATCCACACCT	57	1547
1246595	N/A	N/A	12705	12720	TAAAAAATTGGTTTCG	22	1548
1246621	N/A	N/A	13575	13590	ACTATCAGAACAGTTC	62	1549
1246647	N/A	N/A	13815	13830	GTTTTTATTGGGCCCA	67	1550
1246673	N/A	N/A	14009	14024	CAATCTAGCAACCTCT	51	1551
1246699	N/A	N/A	14166	14181	AGCAAGCCAACAGAGA	40	1552
1246725	N/A	N/A	14384	14399	CTTAGTGTAGAATTGT	56	1553

1246751	N/A	N/A	14614	14629	AATTATTTCTTGCGAG	16	1554
1246777	N/A	N/A	15253	15268	AATTCTATAGCTAAGT	9	1555
1246803	N/A	N/A	15367	15382	GGCATTAGATGGTAAG	62	1556
1246829	N/A	N/A	15634	15649	GCCATAATCTGTGATT	0	1557
1246855	N/A	N/A	16290	16305	AGTTAGAATAGTCTTC	67	1558
1246881	N/A	N/A	17139	17154	ATTGAATAGCCATGTA	39	1559
1246907	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGTATAG	30	1560
1246933	N/A	N/A	18746	18761	TATATACCTGTTGCCT	55	1561
1246959	N/A	N/A	19388	19403	ATGAGTAGGCAACTGA	61	1562
1246985	N/A	N/A	19608	19623	CTATTATGCACTCTAT	32	1563
1247011	N/A	N/A	19786	19801	CACTGATACATACCAC	64	1564
1247037	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGACATTCTA	72	1565
1247063	N/A	N/A	20387	20402	TATAGTAATCACAAGT	53	1566
1247089	N/A	N/A	20602	20617	TTAGAATACGCTGAGA	48	1567

Таблица 21

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245088	24	39	3118	3133	GTTCAGTCCTTGTGTA	38	1568
1245114	105	120	3199	3214	AGTAGGAGTAGATGAT	0	1569
1245140	168	183	3262	3277	GAACAATCTCCCCAGC	63	1570
1245166	245	260	3339	3354	CAGAACCAATATGCTC	56	1571
1245192	293	308	7582	7597	TCGGCACTCAGCTGCA	52	1572
1245218	330	345	7619	7634	AGTCTACCACATACGC	65	1573
1245244	395	410	8789	8804	TGTTACATCACCCACT	35	1574
1245270	426	441	8820	8835	GATATACTGTCCCAGC	34	1575
1245296	458	473	8852	8867	CTCTTCATCCTTGGTG	25	1576
1245322	496	511	8890	8905	AAATGTCCTAGGATGT	36	1577
1245348	553	568	10439	10454	ACGATGTGGCCATGAT	52	1578
1245374	608	623	N/A	N/A	ACAATATGGGATGAGG	71	1579
1245400	658	673	12076	12091	AGTTCTGATGTCAGAC	40	1580
124542	749	764	N/A	N/A	TAATCTTGTGCTTG	54	158

6					GA		1
1245452	784	799	15665	15680	CTTCTTACGACTTCAT	45	1582
1245478	836	851	15717	15732	ATACGATGGAACAAAA	27	1583
12455044*	901	916	20716	20731	ATACGATTTAAAATCG	17	1584
12455530*	966	981	20781	20796	GGAGCTTATTTATTCA	38	1585
1245556	1008	1023	20823	20838	TTCGAAACTATTCATA	44	1586
1245582	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCCAAAC	67	1587
1245608	1250	1265	21065	21080	GTCCACCTTTAAATGG	33	1588
1245634	1306	1321	21121	21136	AACCTTCCCTGTGTAA	38	1589
1245660	1335	1350	21150	21165	CAGATTGGAATGCTAC	74	1590
1245686	1367	1382	21182	21197	TGTGTTCTTGTTGATA	69	1591
1245712	1416	1431	21231	21246	GAGATAAAGCTGCCTG	67	1592
1245738	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGGGCTA	74	1593
1245764	1551	1566	21366	21381	GGTGGACTTCAGAGTT	26	1594
1245790	1600	1615	21415	21430	GTATCTTATAAGACTA	81	1595
1245816	1704	1719	21519	21534	GGGACCAAGGATATAT	17	1596
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	54	38
124584	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCTTT	69	159

2					TC		7
1245868	1800	1815	21615	21630	TTCTCTTGGGTCCATT	44	1598
1245894	2197	2212	22012	22027	AGATTAGTCTTGATGT	63	1599
1245920	N/A	N/A	N/A	N/A	CACCTTATTAATATCC	34	1600
1245946	N/A	N/A	3537	3552	GCTTAGTTCTTAATTA	28	1601
1245972	N/A	N/A	3754	3769	GCACTAAAGGTTTCTG	75	1602
1245998	N/A	N/A	4408	4423	TTCATTCGAATTTCTT	71	1603
1246024	N/A	N/A	5051	5066	CCTTAGAGTGAATCAT	65	1604
1246050	N/A	N/A	5180	5195	CAACAGTTTAGATTGC	66	1605
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	91	48
1246076	N/A	N/A	5743	5758	ACTGATTTAGTTGGTA	55	1606
1246102	N/A	N/A	5929	5944	ATTTAGGGCAAACCTT	35	1607
1246128	N/A	N/A	6209	6224	ATAACCATAGGACATG	70	1608
1246154	N/A	N/A	6453	6468	CTAAGTAGTAATTCTA	35	1609
1246180	N/A	N/A	7103	7118	AAAAATTGGCCTCCTG	41	1610
1246206	N/A	N/A	7847	7862	AATAATGGGCAGAGCT	43	1611
1246232	N/A	N/A	8166	8181	GTTATTGTAGGGATTG	69	1612
124625	N/A	N/A	8643	8658	CAAGACAGACTGT	39	161

8					TGA		3
1246284	N/A	N/A	8976	8991	AGAAGTATGTGAACTC	41	1614
1246310	N/A	N/A	9315	9330	GTAATTACTTCTGATG	41	1615
1246336	N/A	N/A	9512	9527	TAATATTGAGGCACTG	33	1616
1246362	N/A	N/A	9659	9674	TATAGGTAGCTAATGT	31	1617
1246388	N/A	N/A	9941	9956	ACACTAATGAATCATG	7	1618
1246414	N/A	N/A	10183	10198	ACACTAATCTCAGTAC	6	1619
1246440	N/A	N/A	10502	10517	GATACTTACCAATATG	22	1620
1246466	N/A	N/A	11210	11225	CTGTAGGTTTTGCTTC	27	1621
1246492	N/A	N/A	11567	11582	GACAATGGTTGATAGT	67	1622
1246518	N/A	N/A	11925	11940	GCCAAAAATCAGCCAC	11	1623
1246544	N/A	N/A	12253	12268	TCTATTAGTTGGCCTG	26	1624
1246570	N/A	N/A	12609	12624	AATTTTCGGGTTCTTA	35	1625
1246596	N/A	N/A	12710	12725	TCCAGTAAAAAATTGG	12	1626
1246622	N/A	N/A	13577	13592	CCACTATCAGAACAGT	31	1627
1246648	N/A	N/A	13841	13856	ACGAAGCCTGAATGCC	52	1628
1246674	N/A	N/A	14010	14025	ACAATCTAGCAACCTC	44	1629
124670	N/A	N/A	14167	14182	TAGCAAGCCAACA	21	163

0					GAG		0
1246726	N/A	N/A	14390	14405	CATAGGCTTAGTGTAG	38	1631
1246752	N/A	N/A	14615	14630	GAATTATTTCTTGCGA	61	1632
1246778	N/A	N/A	15279	15294	TCAAAGCCTGTTGGAT	35	1633
1246804	N/A	N/A	15368	15383	AGGCATTAGATGGTAA	51	1634
1246830	N/A	N/A	15750	15765	TACTTACTTCTGTAGT	12	1635
1246856	N/A	N/A	16291	16306	TAGTTAGAATAGTCTT	23	1636
1246882	N/A	N/A	17143	17158	GTAAATTGAATAGCCA	55	1637
1246908	N/A	N/A	17999	18014	CTTATGAAGTTAGTAT	43	1638
1246934	N/A	N/A	18747	18762	ATATATACCTGTTGCC	28	1639
1246960	N/A	N/A	19389	19404	GATGAGTAGGCAACTG	42	1640
1246986	N/A	N/A	19609	19624	TCTATTATGCACTCTA	55	1641
1247012	N/A	N/A	19815	19830	GTTCAAATTGGATGCA	68	1642
1247038	N/A	N/A	20124	20139	TCTGATTACAGCATCA	48	1643
1247064	N/A	N/A	20388	20403	CTATAGTAATCACAAG	35	1644
1247090	N/A	N/A	20603	20618	TTTAGAATACGCTGAG	44	1645

Таблица 22

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245089	25	40	3119	3134	GGTTCAGTCCTTGTGT	57	1646
1245115	106	121	3200	3215	AAGTAGGAGTAGATGA	0	1647
1245141	171	186	3265	3280	TGAGAACAATCTCCCC	69	1648
1245167	246	261	3340	3355	ACAGAACCAATATGCT	40	1649
1245193	294	309	7583	7598	TTCGGCACTCAGCTGC	41	1650
1245219	354	369	7643	7658	GATAGATCTCTTCTCT	0	1651
1245245	396	411	8790	8805	TTGTTACATCACCCAC	34	1652
1245271	427	442	8821	8836	GGATATACTGTCCCAG	9	1653
1245297	464	479	8858	8873	GGTAATCTCTTCATCC	9	1654
1245323	497	512	8891	8906	AAAATGTCCTAGGATG	0	1655
1245349	554	569	10440	10455	GACGATGTGGCCATGA	42	1656
1245375	609	624	N/A	N/A	AACAATATGGGATGAG	39	1657
1245401	659	674	12077	12092	AAGTTCTGATGTCAGA	7	1658
124542	750	765	N/A	N/A	ATAATCTTGTGCTT	36	165

7					GG		9
1245453	785	800	15666	15681	ACTTCTTACGACTTCA	43	1660
1245479	837	852	15718	15733	TATACGATGGAACAAA	4	1661
12455055*	902	917	20717	20732	CATACGATTTAAAATC	13	1662
12455531*	967	982	20782	20797	TGGAGCTTATTTATTC	39	1663
1245557	1009	1024	20824	20839	ATTCGAAACTATTCAT	24	1664
1245583	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCCAAA	58	1665
1245609	1251	1266	21066	21081	TGTCCACCTTTAAATG	29	1666
1245635	1307	1322	21122	21137	AAACCTTCCCTGTGTA	34	1667
1245661	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAATGCTA	50	1668
1245687	1379	1394	21194	21209	GTGCACTCATTCTGTG	6	1669
1245713	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGCTGCC	49	1670
1245739	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTGGGCT	36	1671
1245765	1552	1567	21367	21382	TGGTGGACTTCAGAGT	17	1672
1245791	1601	1616	21416	21431	TGTATCTTATAAGACT	45	1673
1245817	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGGATATA	20	1674
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	48	38
124584	1767	1782	21582	21597	CAGTACAGTTCCTT	43	167

3					TT		5
1245869	1801	1816	21616	21631	CTTCTCTTGGGTCCAT	51	1676
1245895	2198	2213	22013	22028	AAGATTAGTCTTGATG	25	1677
1245921	N/A	N/A	N/A	N/A	TCACCTTATTAATATC	0	1678
1245947	N/A	N/A	3546	3561	AAAATCGCTGCTTAGT	35	1679
1245973	N/A	N/A	3755	3770	GGCACTAAAGGTTTCT	62	1680
1245999	N/A	N/A	4409	4424	GTTCATTCGAATTTCT	76	1681
1246025	N/A	N/A	5053	5068	AGCCTTAGAGTGAATC	74	1682
1246051	N/A	N/A	5187	5202	CCCAACGCAACAGTTT	66	1683
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	84	48
1246077	N/A	N/A	5759	5774	AATAGGAGAGTCTTTC	47	1684
1246103	N/A	N/A	5930	5945	TATTTAGGGCAAACCT	40	1685
1246129	N/A	N/A	6210	6225	CATAACCATAGGACAT	41	1686
1246155	N/A	N/A	6454	6469	GCTAAGTAGTAATTCT	57	1687
1246181	N/A	N/A	7119	7134	GATTAGTTAACCTTTT	58	1688
1246207	N/A	N/A	7848	7863	TAATAATGGGCAGAGC	30	1689
1246233	N/A	N/A	8171	8186	ACAGAGTTATTGTAGG	58	1690
124625	N/A	N/A	8670	8685	ATTGTATGAGGTCT	49	169

9					CT		1
1246285	N/A	N/A	8977	8992	CAGAAGTATGTGAACT	22	1692
1246311	N/A	N/A	9329	9344	CTATATACATCCAAGT	6	1693
1246337	N/A	N/A	9513	9528	CTAATATTGAGGCACT	51	1694
1246363	N/A	N/A	9661	9676	GCTATAGGTAGCTAAT	20	1695
1246389	N/A	N/A	9942	9957	CACACTAATGAATCAT	30	1696
1246415	N/A	N/A	10185	10200	CAACACTAATCTCAGT	4	1697
1246441	N/A	N/A	10520	10535	ATAACATGGCTGGCAT	14	1698
1246467	N/A	N/A	11235	11250	CATAGACATGTGTTCA	52	1699
1246493	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTGATAG	16	1700
1246519	N/A	N/A	11953	11968	GTATCATTTGGCTTAA	29	1701
1246545	N/A	N/A	12254	12269	TTCTATTAGTTGGCCT	28	1702
1246571	N/A	N/A	12610	12625	TAATTTTCGGGTTCTT	40	1703
1246597	N/A	N/A	12723	12738	GGATTAATTCCCTTCC	10	1704
1246623	N/A	N/A	13594	13609	GATAGAGCACATGGCC	20	1705
1246649	N/A	N/A	13842	13857	CACGAAGCCTGAATGC	24	1706
1246675	N/A	N/A	14011	14026	CACAATCTAGCAACCT	40	1707
124670	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGCCA	64	170

1					ACA		8
1246727	N/A	N/A	14391	14406	ACATAGGCTTAGTGTA	0	1709
1246753	N/A	N/A	14616	14631	CGAATTATTTCTTGCG	58	1710
1246779	N/A	N/A	15280	15295	CTCAAAGCCTGTTGGA	10	1711
1246805	N/A	N/A	15380	15395	AAAATGGTGGCGAGGC	0	1712
12468331*	N/A	N/A	15751	15766	GTACTTACTTCTGTAG	0	1713
1246857	N/A	N/A	16292	16307	TTAGTTAGAATAGTCT	8	1714
1246883	N/A	N/A	17144	17159	AGTAAATTGAATAGCC	39	1715
1246909	N/A	N/A	18000	18015	GCTTATGAAGTTAGTA	67	1716
1246935	N/A	N/A	18798	18813	CGTAAAATTGTGTCTC	43	1717
1246961	N/A	N/A	19397	19412	GCATAAGAGATGAGTA	33	1718
1246987	N/A	N/A	19610	19625	ATCTATTATGCACTCT	24	1719
1247013	N/A	N/A	19819	19834	CATAGTTCAAATTGGA	39	1720
1247039	N/A	N/A	20138	20153	GGGAAAAAGTGTGTTC	20	1721
1247065	N/A	N/A	20395	20410	GTAATTGCTATAGTAA	33	1722
1247091	N/A	N/A	20604	20619	ATTTAGAATACGCTGA	19	1723

Таблица 23

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245090	26	41	3120	3135	TGGTTCAGTCCTTGTG	50	1724
1245116	107	122	3201	3216	CAAGTAGGAGTAGATG	5	1725
1245142	172	187	3266	3281	ATGAGAACAATCTCCC	65	1726
1245168	247	262	3341	3356	CACAGAACCAATATGC	54	1727
1245194	295	310	7584	7599	TTTCGGCACTCAGCTG	29	1728
1245220	355	370	7644	7659	CGATAGATCTCTTCTC	15	1729
1245246	398	413	8792	8807	GATTGTTACATCACCC	65	1730
1245272	428	443	8822	8837	TGGATATACTGTCCCA	24	1731
1245298	465	480	8859	8874	TGGTAATCTCTTCATC	23	1732
1245324	500	515	8894	8909	CCAAAAATGTCCTAGG	38	1733
1245350	557	572	10443	10458	TGTGACGATGTGGCCA	42	1734
1245376	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGGGATGA	26	1735
1245402	660	675	12078	12093	GAAGTTCTGATGTCAG	0	1736
124542	751	766	N/A	N/A	CATAATCTTGTGCT	37	173

8					TG		7
1245454	786	801	15667	15682	GACTTCTTACGACTTC	38	1738
1245480	838	853	15719	15734	ATATACGATGGAACAA	0	1739
12455506*	903	918	20718	20733	GCATACGATTTAAAAT	0	1740
12455532*	969	984	20784	20799	GCTGGAGCTTATTTAT	16	1741
1245558	1010	1025	20825	20840	GATTCGAAACTATTCA	57	1742
1245584	1084	1099	20899	20914	CTGCTGCTAGTGCCAA	57	1743
1245610	1256	1271	21071	21086	GCTTTTGTCCACCTTT	68	1744
1245636	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCCTGTGT	17	1745
1245662	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGGAATGCT	46	1746
1245688	1380	1395	21195	21210	TGTGCACTCATTCTGT	18	1747
1245714	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAGCTGC	54	1748
1245740	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTTTGGGC	45	1749
1245766	1553	1568	21368	21383	TTGGTGGACTTCAGAG	8	1750
1245792	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATAAGAC	0	1751
1245818	1706	1721	21521	21536	CTGGGACCAAGGATAT	32	1752
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	50	38
124584	1768	1783	21583	21598	CCAGTACAGTTCCT	66	175

4					TT		3
1245870	1802	1817	21617	21632	TCTTCTCTTGGGTCCA	59	1754
1245896	2199	2214	22014	22029	CAAGATTAGTCTTGAT	27	1755
1245922	N/A	N/A	3357	3372	TACCTTATTAATATCC	54	1756
1245948	N/A	N/A	3547	3562	AAAAATCGCTGCTTAG	25	1757
1245974	N/A	N/A	3834	3849	GACTACGGACTGGCAA	60	1758
1246000	N/A	N/A	4414	4429	AGAAAGTTCATTCGAA	61	1759
1246026	N/A	N/A	5057	5072	TTACAGCCTTAGAGTG	21	1760
1246052	N/A	N/A	5200	5215	TTTGAACCGTATTCCC	69	1761
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	77	48
1246078	N/A	N/A	5760	5775	GAATAGGAGAGTCTTT	58	1762
1246104	N/A	N/A	5955	5970	ATTGAGATGACAGTGG	70	1763
1246130	N/A	N/A	6211	6226	CCATAACCATAGGACA	63	1764
1246156	N/A	N/A	6455	6470	TGCTAAGTAGTAATTC	32	1765
1246182	N/A	N/A	7121	7136	AAGATTAGTTAACCTT	24	1766
1246208	N/A	N/A	7851	7866	CAATAATAATGGGCAG	43	1767
1246234	N/A	N/A	8205	8220	GAGTCATAATTTGCTT	57	1768
124626	N/A	N/A	8672	8687	CTATTGTATGAGGT	42	176

0					CT		9
1246286	N/A	N/A	8978	8993	CCAGAAGTATGTGAAC	8	1770
1246312	N/A	N/A	9330	9345	CCTATATACATCCAAG	53	1771
1246338	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAGGCAC	19	1772
1246364	N/A	N/A	9662	9677	AGCTATAGGTAGCTAA	0	1773
1246390	N/A	N/A	9943	9958	CCACACTAATGAATCA	43	1774
1246416	N/A	N/A	10202	10217	TATGGTAAGCCCCATG	30	1775
1246442	N/A	N/A	10522	10537	ATATAACATGGCTGGC	29	1776
1246468	N/A	N/A	11236	11251	ACATAGACATGTGTTC	35	1777
1246494	N/A	N/A	11590	11605	CTCAATAACTGAGTTA	4	1778
1246520	N/A	N/A	11962	11977	GAGAAGGCGGTATCAT	48	1779
1246546	N/A	N/A	12255	12270	CTTCTATTAGTTGGCC	11	1780
1246572	N/A	N/A	12611	12626	TTAATTTTCGGGTTCT	31	1781
1246598	N/A	N/A	12724	12739	AGGATTAATTCCCTTC	19	1782
1246624	N/A	N/A	13595	13610	GGATAGAGCACATGGC	33	1783
1246650	N/A	N/A	13845	13860	GTACACGAAGCCTGAA	42	1784
1246676	N/A	N/A	14012	14027	TCACAATCTAGCAACC	4	1785
124670	N/A	N/A	14171	14186	TGAATAGCAAGCC	4	178

2					AAC		6
1246728	N/A	N/A	14393	14408	AAACATAGGCTTAGTG	16	1787
1246754	N/A	N/A	14724	14739	AATACCCTTGGTGGAG	16	1788
1246780	N/A	N/A	15312	15327	TAATCATGGGACAGGA	15	1789
1246806	N/A	N/A	15381	15396	CAAAATGGTGGCGAGG	10	1790
1246832	N/A	N/A	15771	15786	GTATTTGGGTGTTCTG	36	1791
1246858	N/A	N/A	16293	16308	TTTAGTTAGAATAGTC	15	1792
1246884	N/A	N/A	17227	17242	GTACAAATTTATGCCA	45	1793
1246910	N/A	N/A	18001	18016	GGCTTATGAAGTTAGT	59	1794
1246936	N/A	N/A	18812	18827	TAATTGCATCTGCTCG	46	1795
1246962	N/A	N/A	19398	19413	TGCATAAGAGATGAGT	19	1796
1246988	N/A	N/A	19611	19626	TATCTATTATGCACTC	48	1797
1247014	N/A	N/A	19820	19835	TCATAGTTCAAATTGG	47	1798
1247040	N/A	N/A	20172	20187	CAATTATGAATCTGCA	25	1799
1247066	N/A	N/A	20396	20411	AGTAATTGCTATAGTA	48	1800
1247092	N/A	N/A	20605	20620	CATTTAGAATACGCTG	25	1801

Таблица 24

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245091	27	42	3121	3136	CTGGTTCAGTCCTTGT	63	1802
1245117	108	123	3202	3217	CCAAGTAGGAGTAGAT	19	1803
1245143	175	190	3269	3284	GTAATGAGAACAATCT	48	1804
1245169	248	263	3342	3357	CCACAGAACCAATATG	49	1805
1245195	296	311	7585	7600	TTTTCGGCACTCAGCT	13	1806
1245221	356	371	7645	7660	GCGATAGATCTCTTCT	24	1807
1245247	399	414	8793	8808	CGATTGTTACATCACC	47	1808
1245273	429	444	8823	8838	CTGGATATACTGTCCC	20	1809
1245299	469	484	8863	8878	GTCTTGGTAATCTCTT	37	1810
1245325	511	526	N/A	N/A	GCTTTTGTGATCCAAA	43	1811
1245351	558	573	10444	10459	CTGTGACGATGTGGCC	28	1812
1245377	611	626	N/A	N/A	GGAACAATATGGGATG	36	1813
1245403	665	680	12083	12098	GGCCTGAAGTTCTGAT	0	1814
124542	752	767	N/A	N/A	CCATAATCTTGTGC	32	181

9					TT		5
1245455	787	802	15668	15683	AGACTTCTTACGACTT	41	1816
1245481	839	854	15720	15735	GATATACGATGGAACA	46	1817
12455077*	904	919	20719	20734	TGCATACGATTTAAAA	18	1818
12455333*	970	985	20785	20800	GGCTGGAGCTTATTTA	57	1819
1245559	1011	1026	20826	20841	TGATTCGAAACTATTC	29	1820
1245585	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGTGCCA	47	1821
1245611	1257	1272	21072	21087	AGCTTTTGTCCACCTT	57	1822
1245637	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTCCCTGT	22	1823
1245663	1338	1353	21153	21168	CTACAGATTGGAATGC	52	1824
1245689	1381	1396	21196	21211	CTGTGCACTCATTCTG	51	1825
1245715	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATAAAGCTG	76	1826
1245741	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTTTGGG	56	1827
1245767	1554	1569	21369	21384	TTTGGTGGACTTCAGA	16	1828
1245793	1613	1628	21428	21443	CACCTTTCATAATGTA	59	1829
1245819	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCAAGGATA	30	1830
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	50	38
124584	1769	1784	21584	21599	GCCAGTACAGTTC	61	183

5					CTT		1
1245871	2174	2189	21989	22004	GTCGGATTATTTTTTC	61	1832
1245897	2200	2215	22015	22030	ACAAGATTAGTCTTGA	45	1833
1245923	N/A	N/A	3368	3383	GATGTATACATTACCT	67	1834
1245949	N/A	N/A	3549	3564	ATAAAAATCGCTGCTT	11	1835
1245975	N/A	N/A	3877	3892	ATCATATGCTAAGTGC	73	1836
1246001	N/A	N/A	4415	4430	CAGAAAGTTCATTCGA	67	1837
1246027	N/A	N/A	5061	5076	TACATTACAGCCTTAG	75	1838
1246053	N/A	N/A	5204	5219	GTTTTTTGAACCGTAT	71	1839
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	74	48
1246079	N/A	N/A	5761	5776	AGAATAGGAGAGTCTT	64	1840
1246105	N/A	N/A	5957	5972	GTATTGAGATGACAGT	68	1841
1246131	N/A	N/A	6212	6227	CCCATAACCATAGGAC	47	1842
1246157	N/A	N/A	6464	6479	GCAGTAAAGTGCTAAG	83	1843
1246183	N/A	N/A	7122	7137	GAAGATTAGTTAACCT	13	1844
1246209	N/A	N/A	7938	7953	CATATTCCCTGATGAT	14	1845
1246235	N/A	N/A	8238	8253	AACTACATGACCTGGG	27	1846
124626	N/A	N/A	8674	8689	TTCTATTGTATGAG	0	184

1					GT		7
1246287	N/A	N/A	8980	8995	GTCCAGAAGTATGTGA	9	1848
1246313	N/A	N/A	9331	9346	TCCTATATACATCCAA	45	1849
1246339	N/A	N/A	9515	9530	CACTAATATTGAGGCA	31	1850
1246365	N/A	N/A	9663	9678	CAGCTATAGGTAGCTA	0	1851
1246391	N/A	N/A	9966	9981	TAGTGTAAGCTGAGAG	75	1852
1246417	N/A	N/A	10203	10218	GTATGGTAAGCCCCAT	36	1853
1246443	N/A	N/A	10523	10538	TATATAACATGGCTGG	8	1854
1246469	N/A	N/A	11238	11253	TGACATAGACATGTGT	42	1855
1246495	N/A	N/A	11621	11636	CTGTAGGACTCTGCTC	48	1856
1246521	N/A	N/A	11963	11978	TGAGAAGGCGGTATCA	20	1857
1246547	N/A	N/A	12337	12352	CCCTAATGTGTTTTCC	25	1858
1246573	N/A	N/A	12612	12627	CTTAATTTTCGGGTTC	37	1859
1246599	N/A	N/A	12725	12740	TAGGATTAATTCCCTT	0	1860
1246625	N/A	N/A	13601	13616	AATACAGGATAGAGCA	0	1861
1246651	N/A	N/A	13859	13874	TAGGAAAGCTCATGGT	27	1862
1246677	N/A	N/A	14018	14033	GGAAATTCACAATCTA	22	1863
124670	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCAAGC	31	186

3					CAA		4
1246729	N/A	N/A	14394	14409	TAAACATAGGCTTAGT	34	1865
1246755	N/A	N/A	14726	14741	TAAATACCCTTGGTGG	7	1866
1246781	N/A	N/A	15313	15328	TTAATCATGGGACAGG	27	1867
1246807	N/A	N/A	15382	15397	TCAAAATGGTGGCGAG	31	1868
1246833	N/A	N/A	15772	15787	AGTATTTGGGTGTTCT	17	1869
1246859	N/A	N/A	16327	16342	TCACTATATTGCATTC	35	1870
1246885	N/A	N/A	17239	17254	AGGGAATGTTATGTAC	49	1871
1246911	N/A	N/A	18012	18027	AAAAGGCCCAAGGCTT	30	1872
1246937	N/A	N/A	18813	18828	GTAATTGCATCTGCTC	51	1873
1246963	N/A	N/A	19399	19414	ATGCATAAGAGATGAG	30	1874
1246989	N/A	N/A	19649	19664	CTATGCAAGCCTTCAC	19	1875
1247015	N/A	N/A	19827	19842	GTAATATTCATAGTTC	49	1876
1247041	N/A	N/A	20173	20188	CCAATTATGAATCTGC	61	1877
1247067	N/A	N/A	20397	20412	TAGTAATTGCTATAGT	7	1878
1247093	N/A	N/A	20606	20621	TCATTTAGAATACGCT	20	1879

Таблица 25

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245092	31	46	3125	3140	CCTTCTGGTTCAGTCC	72	1880
1245118	109	124	3203	3218	TCCAAGTAGGAGTAGA	24	1881
1245144	176	191	3270	3285	AGTAATGAGAACAATC	45	1882
1245170	249	264	3343	3358	CCCACAGAACCAATAT	16	1883
1245196	297	312	7586	7601	GTTTTCGGCACTCAGC	51	1884
1245222	357	372	7646	7661	AGCGATAGATCTCTTC	31	1885
1245248	400	415	8794	8809	ACGATTGTTACATCAC	53	1886
1245274	430	445	8824	8839	GCTGGATATACTGTCC	36	1887
1245300	471	486	8865	8880	ATGTCTTGGTAATCTC	23	1888
1245326	513	528	N/A	N/A	GTGCTTTTGTGATCCA	62	1889
1245352	559	574	10445	10460	ACTGTGACGATGTGGC	40	1890
1245378	612	627	N/A	N/A	TGGAACAATATGGGAT	46	1891
1245404	667	682	12085	12100	AAGGCCTGAAGTTCTG	5	1892
124543	755	770	N/A	N/A	AGGCCATAATCTT	33	189

0					GTG		3
1245456	788	803	15669	15684	CAGACTTCTTACGACT	33	1894
1245482	840	855	15721	15736	TGATATACGATGGAAC	13	1895
1245508*	905	920	20720	20735	CTGCATACGATTTAAA	32	1896
1245534*	971	986	20786	20801	TGGCTGGAGCTTATTT	87	1897
1245560	1012	1027	20827	20842	TTGATTCGAAACTATT	55	1898
1245586	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGTGCC	67	1899
1245612	1258	1273	21073	21088	TAGCTTTTGTCCACCT	60	1900
1245638	1312	1327	21127	21142	GTCTTAAACCTTCCCT	63	1901
1245664	1339	1354	21154	21169	GCTACAGATTGGAATG	47	1902
1245690	1383	1398	21198	21213	AGCTGTGCACTCATTC	57	1903
1245716	1421	1436	21236	21251	AGGTTGAGATAAAGCT	74	1904
1245742	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTTTTGG	55	1905
1245768	1556	1571	21371	21386	CTTTTGGTGGACTTCA	10	1906
1245794	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCATAATG	45	1907
1245820	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCAAGGAT	51	1908
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	55	38
124584	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGTT	58	190

6					CCT		9
1245872	2175	2190	21990	22005	AGTCGGATTATTTTTT	42	1910
1245898	2201	2216	22016	22031	AACAAGATTAGTCTTG	40	1911
1245924	N/A	N/A	3401	3416	CATATCTTACTCTGTG	47	1912
1245950	N/A	N/A	3550	3565	CATAAAAATCGCTGCT	45	1913
1245976	N/A	N/A	3882	3897	CGTTTATCATATGCTA	88	1914
1246002	N/A	N/A	4416	4431	CCAGAAAGTTCATTCG	81	1915
1246028	N/A	N/A	5062	5077	TTACATTACAGCCTTA	67	1916
1246054	N/A	N/A	5218	5233	TTAAACTCCAATGTGT	36	1917
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	82	48
1246080	N/A	N/A	5800	5815	CTCAAATAGCCTTTTG	64	1918
1246106	N/A	N/A	5979	5994	CCTGAAAAGCCCTATT	0	1919
1246132	N/A	N/A	6222	6237	ACCAAACTTGCCCATA	46	1920
1246158	N/A	N/A	6465	6480	GGCAGTAAAGTGCTAA	62	1921
1246184	N/A	N/A	7123	7138	TGAAGATTAGTTAACC	21	1922
1246210	N/A	N/A	7941	7956	ATCCATATTCCCTGAT	26	1923
1246236	N/A	N/A	8239	8254	TAACTACATGACCTGG	37	1924
124626	N/A	N/A	8688	8703	GATGAGAGTCTTT	26	192

2					CTT		5
1246288	N/A	N/A	9000	9015	AAAGATCTGGCCAGTT	3	1926
1246314	N/A	N/A	9332	9347	ATCCTATATACATCCA	76	1927
1246340	N/A	N/A	9516	9531	ACACTAATATTGAGGC	68	1928
1246366	N/A	N/A	9712	9727	GAACATACATTGTTGC	58	1929
1246392	N/A	N/A	9972	9987	GTTGAGTAGTGTAAGC	53	1930
1246418	N/A	N/A	10209	10224	TTATTGGTATGGTAAG	14	1931
1246444	N/A	N/A	10728	10743	GTAATTGGCTCTTGAG	44	1932
1246470	N/A	N/A	11239	11254	ATGACATAGACATGTG	23	1933
1246496	N/A	N/A	11652	11667	CTACAAAACTGGTATC	0	1934
1246522	N/A	N/A	11982	11997	ACCAATCCTCAGCTTT	11	1935
1246548	N/A	N/A	12353	12368	GATCATTCCTGCTAGT	35	1936
1246574	N/A	N/A	12613	12628	GCTTAATTTTCGGGTT	36	1937
1246600	N/A	N/A	12726	12741	TTAGGATTAATTCCCT	14	1938
1246626	N/A	N/A	13603	13618	ACAATACAGGATAGAG	23	1939
1246652	N/A	N/A	13860	13875	TTAGGAAAGCTCATGG	26	1940
1246678	N/A	N/A	14026	14041	CTTACTAAGGAAATTC	19	1941
124670	N/A	N/A	14174	14189	CCTTGAATAGCAA	61	194

4					GCC		2
1246730	N/A	N/A	14395	14410	ATAAACATAGGCTTAG	41	1943
1246756	N/A	N/A	14728	14743	TCTAAATACCCTTGGT	26	1944
1246782	N/A	N/A	15314	15329	ATTAATCATGGGACAG	20	1945
1246808	N/A	N/A	15383	15398	ATCAAAATGGTGGCGA	20	1946
1246834	N/A	N/A	15773	15788	TAGTATTTGGGTGTTC	27	1947
1246860	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACTTCCAGCAG	31	1948
1246886	N/A	N/A	17675	17690	CAAAACCTTTGTTGCC	14	1949
1246912	N/A	N/A	18015	18030	TCAAAAAGGCCCAAGG	46	1950
1246938	N/A	N/A	18814	18829	AGTAATTGCATCTGCT	42	1951
1246964	N/A	N/A	19404	19419	CAGGAATGCATAAGAG	33	1952
1246990	N/A	N/A	19662	19677	ACCAGAATCCATTCTA	60	1953
1247016	N/A	N/A	19860	19875	AATCAATCTGTCTGAA	34	1954
1247042	N/A	N/A	20174	20189	CCCAATTATGAATCTG	62	1955
1247068	N/A	N/A	20398	20413	ATAGTAATTGCTATAG	36	1956
1247094	N/A	N/A	20607	20622	GTCATTTAGAATACGC	46	1957

Таблица 26

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**HSD17B13 (% подавления)**	**SEQ ID NO**
1245093	58	73	3152	3167	ATGTTCATGGCTTTGC	73	1958
1245119	110	125	3204	3219	CTCCAAGTAGGAGTAG	5	1959
1245145	180	195	3274	3289	CTCCAGTAATGAGAAC	40	1960
1245171	250	265	3344	3359	TCCCACAGAACCAATA	24	1961
1245197	298	313	7587	7602	AGTTTTCGGCACTCAG	16	1962
1245223	358	373	7647	7662	GAGCGATAGATCTCTT	0	1963
1245249	401	416	8795	8810	CACGATTGTTACATCA	37	1964
1245275	431	446	8825	8840	GGCTGGATATACTGTC	18	1965
1245301	472	487	8866	8881	AATGTCTTGGTAATCT	20	1966
1245327	514	529	N/A	N/A	AGTGCTTTTGTGATCC	25	1967
1245353	560	575	10446	10461	CACTGTGACGATGTGG	10	1968
1245379	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATATGGGA	38	1969
1245405	669	684	12087	12102	CCAAGGCCTGAAGTTC	20	1970
124543	758	773	N/A	N/A	TACAGGCCATAAT	16	197

1					CTT		1
1245457	789	804	15670	15685	TCAGACTTCTTACGAC	36	1972
1245483	841	856	15722	15737	TTGATATACGATGGAA	38	1973
1245509*	906	921	20721	20736	TCTGCATACGATTTAA	44	1974
1245535*	972	987	20787	20802	CTGGCTGGAGCTTATT	82	1975
1245561	1013	1028	20828	20843	ATTGATTCGAAACTAT	22	1976
1245587	1087	1102	20902	20917	TGACTGCTGCTAGTGC	50	1977
1245613	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGTCCACC	63	1978
1245639	1313	1328	21128	21143	AGTCTTAAACCTTCCC	77	1979
1245665	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATTGGAAT	23	1980
1245691	1384	1399	21199	21214	TAGCTGTGCACTCATT	40	1981
1245717	1422	1437	21237	21252	CAGGTTGAGATAAAGC	49	1982
1245743	1498	1513	21313	21328	GAGTTGCACCGTTTTG	48	1983
1245769	1557	1572	21372	21387	ACTTTTGGTGGACTTC	0	1984
1245795	1616	1631	21431	21446	GGTCACCTTTCATAAT	57	1985
1245821	1709	1724	21524	21539	TCTCTGGGACCAAGGA	56	1986
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTTCC	44	38
124584	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTACAGT	52	198

7					TCC		7
1245873	2176	2191	21991	22006	GAGTCGGATTATTTTT	44	1988
1245899	2204	2219	22019	22034	CAAAACAAGATTAGTC	18	1989
1245925	N/A	N/A	3403	3418	TACATATCTTACTCTG	40	1990
1245951	N/A	N/A	3551	3566	TCATAAAAATCGCTGC	26	1991
1245977	N/A	N/A	3902	3917	GTTTATCATGTGCCAC	83	1992
1246003	N/A	N/A	4434	4449	GTAAATTCTTGCTATC	40	1993
1246029	N/A	N/A	5063	5078	GTTACATTACAGCCTT	71	1994
1246055	N/A	N/A	5221	5236	AGCTTAAACTCCAATG	40	1995
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAGCA	80	48
1246081	N/A	N/A	5816	5831	TCAAAGTCAGTATCCC	79	1996
1246107	N/A	N/A	5983	5998	GATACCTGAAAAGCCC	49	1997
1246133	N/A	N/A	6223	6238	TACCAAACTTGCCCAT	33	1998
1246159	N/A	N/A	6473	6488	ATGTAATAGGCAGTAA	33	1999
1246185	N/A	N/A	7481	7496	ACAATTAACATTCGGC	77	2000
1246211	N/A	N/A	7950	7965	TAGGAAGTGATCCATA	30	2001
1246237	N/A	N/A	8240	8255	ATAACTACATGACCTG	29	2002
124626	N/A	N/A	8693	8708	CCAAAGATGAGAG	19	200

3					TCT		3
1246289	N/A	N/A	9001	9016	CAAAGATCTGGCCAGT	1	2004
1246315	N/A	N/A	9346	9361	CAAAAGTGTCCTCGAT	5	2005
1246341	N/A	N/A	9517	9532	TACACTAATATTGAGG	30	2006
1246367	N/A	N/A	9713	9728	TGAACATACATTGTTG	29	2007
1246393	N/A	N/A	9976	9991	GACAGTTGAGTAGTGT	46	2008
1246419	N/A	N/A	10210	10225	TTTATTGGTATGGTAA	25	2009
1246445	N/A	N/A	10729	10744	TGTAATTGGCTCTTGA	0	2010
1246471	N/A	N/A	11248	11263	ACCAAGGCCATGACAT	17	2011
1246497	N/A	N/A	11653	11668	TCTACAAAACTGGTAT	9	2012
1246523	N/A	N/A	11983	11998	AACCAATCCTCAGCTT	0	2013
1246549	N/A	N/A	12411	12426	GATCAAATGTATGTGC	25	2014
1246575	N/A	N/A	12614	12629	GGCTTAATTTTCGGGT	17	2015
1246601	N/A	N/A	12727	12742	TTTAGGATTAATTCCC	16	2016
1246627	N/A	N/A	13604	13619	GACAATACAGGATAGA	43	2017
1246653	N/A	N/A	13861	13876	CTTAGGAAAGCTCATG	0	2018
1246679	N/A	N/A	14027	14042	CCTTACTAAGGAAATT	28	2019
124670	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTTCT	62	202

5					CC		0
1246731	N/A	N/A	14397	14412	TCATAAACATAGGCTT	58	2021
1246757	N/A	N/A	14729	14744	CTCTAAATACCCTTGG	7	2022
1246783	N/A	N/A	15315	15330	GATTAATCATGGGACA	9	2023
1246809	N/A	N/A	15384	15399	TATCAAAATGGTGGCG	18	2024
1246835	N/A	N/A	15774	15789	TTAGTATTTGGGTGTT	29	2025
1246861	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAACTTCC	82	2026
1246887	N/A	N/A	17766	17781	GCATATTCATTTGGCC	6	2027
1246913	N/A	N/A	18018	18033	GTTTCAAAAAGGCCCA	39	2028
1246939	N/A	N/A	18815	18830	TAGTAATTGCATCTGC	51	2029
1246965	N/A	N/A	19436	19451	TGGAGGAAAGCTTCAA	10	2030
1246991	N/A	N/A	19675	19690	ACCAAGAGACACCACC	41	2031
1247017	N/A	N/A	19889	19904	CTTACGACAGGTCATC	39	2032
1247043	N/A	N/A	20185	20200	TTAGAAGTCAGCCCAA	37	2033
1247069	N/A	N/A	20400	20415	CTATAGTAATTGCTAT	0	2034
1247095	N/A	N/A	20608	20623	GGTCATTTAGAATACG	39	2035

Пример 2. Дозозависимое подавление человеческого HSD17B13 в клетках HepaRG с помощью cEt-гэпмеров

Некоторые модифицированные олигонуклеотиды, описанные в приведенных выше исследованиях, демонстрирующие значительное подавление РНК HSD17B13 *in vitro*, отбирали и тестировали при различных дозах в клетках HepaRG.

Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах. Культивируемые клетки HepaRG при плотности 30000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью модифицированных олигонуклеотидов, разбавленных до различных концентраций, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составляющего примерно 24 часа, измеряли уровни РНК HSD17B13 с применением набора праймеров и зондов для человеческого HSD17B13 RTS43553, как описано ранее. Уровни РНК HSD17B13 нормализовали по общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток.

Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого модифицированного олигонуклеотида рассчитывали с использованием линейной регрессии на линейно-логарифмическом графике по данным в Excel, и ее значения также представлены в приведенных ниже таблицах.

Таблица 27

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

	% подавления					
№ ION	**6 нМ**	**32 нМ**	**160 нМ**	**800 нМ**	**4000 нМ**	**IC50 (мкМ)**
1245651	0	6	24	57	82	0,6
1245927	0	19	55	80	90	0,2
1245930	0	0	30	77	86	0,4
1245957	8	8	49	77	87	0,2
1245984	12	14	62	78	90	0,1
1246065	0	10	46	65	89	0,3
1246066	0	13	35	58	76	0,5

1246068	0	5	30	61	83	0,5
1246110	3	12	44	82	87	0,2
1246115	8	14	45	75	89	0,2
1246116	6	17	48	72	83	0,2
1246134	3	21	55	79	91	0,2
1246163	2	15	43	75	92	0,2

Таблица 28

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

	% подавления					
№ ION	**6 нМ**	**32 нМ**	**160 нМ**	**800 нМ**	**4000 нМ**	**IC50 (мкМ)**
1245681	0	12	38	72	90	0,3
1245790	1	8	37	67	93	0,3
1245968	15	23	49	75	93	0,2
1245976	0	16	49	73	88	0,2
1245977	0	10	41	75	77	0,3
1245999	1	14	48	82	90	0,2
1246022	13	24	56	83	93	0,1
1246023	13	24	66	90	93	0,1
1246104	0	0	35	67	87	0,4
1246157	0	22	40	75	84	0,3
1246226	11	7	40	71	88	0,3
1246667	89	95	97	98	100	<0,006
1246853	0	2	11	57	82	0,7
1246861	4	0	12	31	67	2,6

Пример 3. Антисмысловое подавление человеческого HSD17B13 в клетках HepaRG с помощью cEt-гэпмеров

Синтезировали дополнительные модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте HSD17B13, и тестировали их эффект в отношении уровней РНК HSD17B13 in vitro. Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в

серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах.

Культивируемые клетки HepaRG при плотности 30000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью 1000 нМ модифицированного олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток, и измеряли уровни РНК HSD17B13 с помощью количественной RT-PCR в реальном времени. Для измерения уровней РНК использовали набор праймеров и зондов для человека RTS43553. Уровни РНК HSD17B13 корректировали по общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Как используется в настоящем документе, значение ‘0’ указывает на то, что обработка модифицированным олигонуклеотидом не приводила к подавлению уровней mRNA HSD17B13. Звездочка (*) указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид является комплементарным транскрипту-мишени в пределах области ампликона содержащихся в наборе праймеров и зондов, и поэтому соответствующие данные не являются достоверными. В таких случаях для того, чтобы точно оценить активность и эффективность таких модифицированных олигонуклеотидов, необходимо прибегнуть к дополнительному использованию альтернативного набора праймеров и зондов.

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные в приведенных ниже таблицах, представляли собой cEt-гэпмеры 3-10-3. Межнуклеозидные связи на всем протяжении каждого модифицированного олигонуклеотида представляли собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые остатки на всем протяжении каждого модифицированного олигонуклеотида представляли собой 5-метилцитозин.

“Стартовый сайт” указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5’-концу в последовательности-мишени, по отношению к которой модифицированный олигонуклеотид комплементарен. “Стоп-сайт” указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 3’-концу в последовательности-мишени, по отношению к которой модифицированный олигонуклеотид комплементарен. Как показано в приведенных ниже таблицах, модифицированный олигонуклеотид является комплементарным либо по отношению к mRNA HSD17B13 человека, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 1 (в GENBANK под номером доступа NM_178135.4), либо по отношению к геномной последовательности HSD17B13 человека, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 2 (комплементарной по отношению к последовательности в GENBANK под номером

доступа NC_000004.12 с отсеченными нуклеотидами 87301001-87326000), либо по отношению к ним обоим. ‘N/A’ указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен со 100% комплементарностью по отношению к конкретной последовательности-мишени.

Таблица 29

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	91	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	89	1526
1340071	N/A	N/A	20191	20206	CAGTTATTAGAAGTCA	85	2036
1340085	N/A	N/A	20588	20603	GAGTTATCTGGTTTGC	84	2037
1340086	N/A	N/A	9335	9350	TCGATCCTATATACAT	40	2038
1340096	N/A	N/A	19711	19726	GCTGAAACTGCTGATT	38	2039
1340099	1763	1778	21578	21593	ACAGTTCCTTTTCCTG	58	2040
1340104	N/A	N/A	10500	10515	TACTTACCAATATGGG	13	2041
1340120	N/A	N/A	11585	11600	TAACTGAGTTATTCTC	41	2042
1340158	N/A	N/A	6440	6455	CTAAACTAGTGGTAAT	23	2043

1340170	N/A	N/A	9657	9672	TAGGTAGCTAATGTAT	34	2044
1340194	N/A	N/A	11077	11092	TAATTACAACCTGGTT	52	2045
1340201	N/A	N/A	14279	14294	GTAAAGGCTGGGTGAG	41	2046
1340204	N/A	N/A	12202	12217	TCATACCACATACCCA	41	2047
1340209	N/A	N/A	18520	18535	CTTAGTACCAAGACAC	60	2048
1340231	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAATAAT	42	2049
1340239	N/A	N/A	19912	19927	TGCATCTTAAGATACC	81	2050
1340247	N/A	N/A	16286	16301	AGAATAGTCTTCAGCA	80	2051
1340256	N/A	N/A	19532	19547	GGCTAAAATGGTCATC	75	2052
1340276	N/A	N/A	19394	19409	TAAGAGATGAGTAGGC	46	2053
1340278	N/A	N/A	15250	15265	TCTATAGCTAAGTATA	0	2054
1340279	N/A	N/A	17802	17817	TATTCTTATGTCATCC	75	2055
1340290	809	824	15690	15705	ATTGGTAAGTATTCCA	50	2056
1340305	1177	1192	20992	21007	TTTAAGAGGCATGAAA	40	2057
1340308	N/A	N/A	20111	20126	TCAAGACATTCTAGCC	79	2058
1340330	N/A	N/A	12476	12491	CTAGATACTCAATTTA	30	2059
1340360	N/A	N/A	12800	12815	GGCTGTAAGAGTCAGT	88	2060

1340368	N/A	N/A	13827	13842	CCTACCAAGAGGGTTT	34	2061
1340380	N/A	N/A	12005	12020	ATTGTTAGCTAAGGGA	22	2062
1340390	N/A	N/A	14175	14190	GCCTTGAATAGCAAGC	32	2063
1340405	N/A	N/A	13598	13613	ACAGGATAGAGCACAT	44	2064
1340412	N/A	N/A	14914	14929	ACATTAGCAAGCTAAG	52	2065
1340423	N/A	N/A	9538	9553	ATCCAGATCTGCCCTA	39	2066
1340427	N/A	N/A	8535	8550	TTGCAAGTTTATCAGT	66	2067
1340432	N/A	N/A	4225	4240	GTTTCAACTAAACATG	65	2068
1340438	N/A	N/A	3479	3494	GGACCAGGGAATTTAT	55	2069
1340439	1255	1270	21070	21085	CTTTTGTCCACCTTTA	76	2070
1340448	N/A	N/A	5672	5687	GTCAGTAGAGAGCATA	85	2071
1340453	N/A	N/A	6084	6099	TTTCACCTCAGGTGAC	52	2072
1340459	N/A	N/A	5083	5098	CTCGCCTAAAGGAGAT	56	2073
1340465	N/A	N/A	5895	5910	TCCTTTGTATTTCGCT	68	2074
1340479	N/A	N/A	6785	6800	CCTCCTTATTTGTTAG	41	2075
1340491	N/A	N/A	3699	3714	TTTCAGATCCCGTTCT	45	2076
1340525	N/A	N/A	9965	9980	AGTGTAAGCTGAGAGT	71	2077

1340542	N/A	N/A	5186	5201	CCAACGCAACAGTTTA	77	2078
1340546	N/A	N/A	5647	5662	AGCATTCATCAGATGT	83	2079
1340556	N/A	N/A	5268	5283	TTGCAAAATGTGATGC	75	2080
1340563	N/A	N/A	3990	4005	GTGTTTACAAGTAAGA	79	2081
1340567	N/A	N/A	6260	6275	AGATGGGCAAGGCCAC	59	2082
1340576	N/A	N/A	11499	11514	CTGGAGAAGAGTTTAC	38	2083
1340580	N/A	N/A	8641	8656	AGACAGACTGTTGAGC	74	2084
1340597	N/A	N/A	18036	18051	CATAGTTTATATGGAT	56	2085
1340601	N/A	N/A	18138	18153	TGTTATCTCAAGTCAG	81	2086
1340613	N/A	N/A	5832	5847	ATGTTAGGACCCAGTC	60	2087
1340661	N/A	N/A	9201	9216	TACACTGACAACCCTT	56	2088
1340665	N/A	N/A	14601	14616	GAGAAATCTAAGAACC	42	2089
1340667	N/A	N/A	9936	9951	AATGAATCATGATTGA	33	2090
1340669	N/A	N/A	10000	10015	TGAAATCTTGTGTAAC	43	2091
1340684	N/A	N/A	8125	8140	AGTGCTTAGTTCATTG	84	2092
1340685	N/A	N/A	16385	16400	CAATCCCAACCAAACT	49	2093
1340689	N/A	N/A	3600	3615	CTTGGAAGGAGACTGG	60	2094

1340697	N/A	N/A	4661	4676	CCGCCCTTAAGTCATT	53	2095
1340704	N/A	N/A	6329	6344	ACTTTCATAGGGAGAC	80	2096
1340705	74	89	3168	3183	AAGGATTTCTAGGATG	71	2097
1340722	N/A	N/A	5737	5752	TTAGTTGGTAGCTTGC	72	2098
1340767	N/A	N/A	9441	9456	TCCCACAAAACTAACC	24	2099
1340773	N/A	N/A	9773	9788	TAGAACTCCCAACCCA	44	2100
1340776	N/A	N/A	6732	6747	TTACCCCTGGCTTTTC	26	2101
1340785	N/A	N/A	7781	7796	ACTACTTCAGTTAGCA	79	2102
1340792	N/A	N/A	9115	9130	GACAGACCAAGTAGCT	39	2103
1340812	N/A	N/A	10264	10279	CTTCCAAGCATTCCAT	57	2104
1340813	N/A	N/A	7526	7541	CCGAAAAAAGTGGAGG	31	2105
1340836	N/A	N/A	18694	18709	AAGACTTTGAGACTCT	62	2106
1340850	N/A	N/A	8744	8759	CACTTTCACTGGGTGT	7	2107
1340852	1424	1439	21239	21254	TCCAGGTTGAGATAAA	70	2108
1340872	1614	1629	21429	21444	TCACCTTTCATAATGT	63	2109
1340878	N/A	N/A	12627	12642	TTGTTAAGCAGATGGC	84	2110
1340889	N/A	N/A	6597	6612	CTACTTTCAAACCTTG	57	2111

1340903	N/A	N/A	20390	20405	TGCTATAGTAATCACA	65	2112

Таблица 30

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	84	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	89	1526
1340078	N/A	N/A	16295	16310	CCTTTAGTTAGAATAG	37	2113
1340094	N/A	N/A	19547	19562	ATTGTTTAGCTGATAG	61	2114
1340113	N/A	N/A	12667	12682	TGTTAACCTGCAGCAG	39	2115
1340122	N/A	N/A	14192	14207	TGATTGAGTTCTCCAC	48	2116
1340126	N/A	N/A	19779	19794	ACATACCACTCTTCTC	35	2117
1340130	N/A	N/A	17954	17969	TTAGAAACTGCTCCTC	48	2118
1340146	N/A	N/A	8132	8147	TTGTTAGAGTGCTTAG	76	2119
1340149	N/A	N/A	11545	11560	CTTGACAATGGTTGCC	58	2120
134015	N/A	N/A	10138	10153	ATAGATCCTTTTTTGG	6	2121

2							
1340154	N/A	N/A	6284	6299	ACATTCTTCAGGTGTT	88	2122
1340156	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAGAAG	13	2123
1340179	N/A	N/A	14315	14330	TAAGATGTCCAGGCAT	17	2124
1340197	N/A	N/A	10554	10569	GAAGTGTAATGCTCCC	71	2125
1340220	N/A	N/A	14611	14626	TATTTCTTGCGAGAAA	30	2126
1340241	N/A	N/A	16220	16235	TTTATAGACTGGGTAG	59	2127
1340255	1783	1798	21598	21613	TTTCTTATGTAATAGC	76	2128
1340260	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGGGACC	76	2129
1340277	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTAAGATA	57	2130
1340291	N/A	N/A	18540	18555	GAAACTCACTTCCTAC	56	2131
1340297	N/A	N/A	14917	14932	AATACATTAGCAAGCT	45	2132
1340304	697	712	12115	12130	AGACATGAGGTTTTGA	59	2133
1340310	N/A	N/A	13638	13653	GACAATGTGCAGCTCT	67	2134
1340321	N/A	N/A	6606	6621	TAAAGCAGGCTACTTT	9	2135
1340323	N/A	N/A	19396	19411	CATAAGAGATGAGTAG	44	2136
1340342	N/A	N/A	5279	5294	GAGCTAGACAATTGCA	73	2137
134035	N/A	N/A	9716	9731	TAGTGAACATACATTG	23	2138

0							
1340361	N/A	N/A	5935	5950	GCTGCTATTTAGGGCA	53	2139
1340364	N/A	N/A	5678	5693	TTCTAGGTCAGTAGAG	58	2140
1340369	1433	1448	21248	21263	TAAAATATGTCCAGGT	75	2141
1340385	N/A	N/A	4389	4404	AGACCAAAAAGATGGC	80	2142
1340395	N/A	N/A	11794	11809	AACTCTATTGATTGGC	72	2143
1340416	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTGACTAA	9	2144
1340419	N/A	N/A	12410	12425	ATCAAATGTATGTGCT	73	2145
1340443	N/A	N/A	11117	11132	CTACAGAGGAGTTTGC	27	2146
1340445	N/A	N/A	5847	5862	ACTCCCCAAACATGGA	48	2147
1340458	N/A	N/A	7834	7849	GCTGAGTGGATTACAT	44	2148
1340469	N/A	N/A	6456	6471	GTGCTAAGTAGTAATT	58	2149
1340476	815	830	15696	15711	TTTCTTATTGGTAAGT	44	2150
1340512	N/A	N/A	6736	6751	GAGATTACCCCTGGCT	72	2151
1340522	N/A	N/A	6915	6930	ACTCGGGAAGTTTAGA	26	2152
1340533	N/A	N/A	9456	9471	GTTGATATTTCCATCT	55	2153
1340543	N/A	N/A	20115	20130	AGCATCAAGACATTCT	79	2154
134054	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAAGCTGAG	88	2155

9							
1340552	N/A	N/A	12802	12817	CAGGCTGTAAGAGTCA	56	2156
1340555	N/A	N/A	5158	5173	GCCAAACTGCTACTGT	73	2157
1340558	N/A	N/A	15423	15438	ATATCCAGTAGGTGTG	55	2158
1340606	N/A	N/A	18046	18061	CAAGTTTGTTCATAGT	78	2159
1340614	1311	1326	21126	21141	TCTTAAACCTTCCCTG	21	2160
1340651	N/A	N/A	9344	9359	AAAGTGTCCTCGATCC	36	2161
1340671	N/A	N/A	10293	10308	TGAGAGAACTTATACA	32	2162
1340673	N/A	N/A	5191	5206	TATTCCCAACGCAACA	62	2163
1340674	N/A	N/A	4663	4678	ACCCGCCCTTAAGTCA	48	2164
1340679	N/A	N/A	5758	5773	ATAGGAGAGTCTTTCA	77	2165
1340681	N/A	N/A	8547	8562	GCACATCATGTTTTGC	44	2166
1340683	N/A	N/A	9947	9962	TACACCACACTAATGA	26	2167
1340696	N/A	N/A	8656	8671	CTCAGAGTTCAGGCAA	67	2168
1340713	N/A	N/A	6191	6206	GACAGAGCAATTTACT	55	2169
1340734	N/A	N/A	8964	8979	ACTCCGTTATAAGTTT	42	2170
1340747	218	233	3312	3327	AAATTCATAAGTAGTC	39	2171
134075	N/A	N/A	18143	18158	CCTTATGTTATCTCAA	67	2172

7							
1340761	N/A	N/A	4068	4083	CCTTACCAGAATTTAC	63	2173
1340762	N/A	N/A	5651	5666	CCAGAGCATTCATCAG	83	2174
1340768	N/A	N/A	9210	9225	GAAAAGATGTACACTG	56	2175
1340770	N/A	N/A	3505	3520	CTAACCTGACACATAT	18	2176
1340771	1179	1194	20994	21009	TTTTTAAGAGGCATGA	60	2177
1340775	N/A	N/A	9593	9608	AAGAGCTGGTAAAGGT	47	2178
1340798	N/A	N/A	3619	3634	GACTTGCCTCATTTAG	69	2179
1340802	N/A	N/A	9793	9808	CCTATGCAAATTCATA	34	2180
1340803	N/A	N/A	6333	6348	AAGGACTTTCATAGGG	71	2181
1340824	N/A	N/A	20421	20436	CAGTAAAATTATGCCT	38	2182
1340831	N/A	N/A	3702	3717	AATTTTCAGATCCCGT	74	2183
1340833	N/A	N/A	9117	9132	AAGACAGACCAAGTAG	16	2184
1340837	N/A	N/A	13955	13970	ACCTCTAAGTTAGCCC	28	2185
1340845	N/A	N/A	18697	18712	CAAAAGACTTTGAGAC	22	2186
1340863	N/A	N/A	20598	20613	AATACGCTGAGAGTTA	48	2187
1340874	N/A	N/A	7528	7543	TTCCGAAAAAAGTGGA	13	2188
134089	N/A	N/A	16895	16910	CGTCAAATAGGGCTGG	53	2189

1							

Таблица 31

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	91	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	83	1526
1340082	N/A	N/A	16329	16344	CTTCACTATATTGCAT	50	2190
1340083	N/A	N/A	20116	20131	CAGCATCAAGACATTC	72	2191
1340092	N/A	N/A	16221	16236	TTTTATAGACTGGGTA	53	2192
1340098	N/A	N/A	19818	19833	ATAGTTCAAATTGGAT	48	2193
1340125	N/A	N/A	15778	15793	TGTTTTAGTATTTGGG	48	2194
1340131	N/A	N/A	18720	18735	CACCATGACAGCTTCA	65	2195
1340141	N/A	N/A	11213	11228	CTTCTGTAGGTTTTGC	60	2196
1340142	N/A	N/A	17984	17999	TAGTTATCTTCTCACT	52	2197
1340148	2240	2255	22055	22070	ATGCAAAAGCATTCTA	50	2198
1340164	N/A	N/A	11546	11561	TCTTGACAATGGTTGC	77	2199
1340183	N/A	N/A	11795	11810	TAACTCTATTGATTGG	51	2200
1340187	N/A	N/A	20628	20643	GACAACAGAGTTCTGT	9	2201
1340192	N/A	N/A	12498	12513	GAAATTCACCTTGACT	41	2202
1340206	1330	1345	21145	21160	TGGAATGCTACTTGAA	85	2203
1340208	N/A	N/A	9969	9984	GAGTAGTGTAAGCTGA	80	2204
1340215	N/A	N/A	12416	12431	ACGGTGATCAAATGTA	53	2205
1340221	N/A	N/A	16900	16915	AAAACCGTCAAATAGG	28	2206
1340230	N/A	N/A	18658	18673	TATTCTCCAACTCAGG	54	2207
1340235	N/A	N/A	18145	18160	CTCCTTATGTTATCTC	57	2208
1340245	N/A	N/A	15446	15461	TGTTATCAGAAACTTA	44	2209

1340270	N/A	N/A	7550	7565	GCTGTAATTAGGAAGA	24	2210
1340274	N/A	N/A	10584	10599	AGAACCAGGACTCTCC	67	2211
1340275	219	234	3313	3328	CAAATTCATAAGTAGT	76	2212
1340284	1467	1482	21282	21297	AAGAGGCTAGGGAAAT	66	2213
1340292	N/A	N/A	19417	19432	GACAACTGATGTCCAG	12	2214
1340312	N/A	N/A	20423	20438	GACAGTAAAATTATGC	57	2215
1340314	N/A	N/A	18075	18090	TTGTACCCTGTTCTCA	64	2216
1340320	N/A	N/A	14318	14333	AATTAAGATGTCCAGG	13	2217
1340324	N/A	N/A	9950	9965	TTCTACACCACACTAA	12	2218
1340329	1181	1196	20996	21011	AGTTTTTAAGAGGCAT	75	2219
1340337	N/A	N/A	13659	13674	TCACAAAGTCCCTGAC	11	2220
1340353	N/A	N/A	7125	7140	CATGAAGATTAGTTAA	11	2221
1340355	N/A	N/A	8657	8672	TCTCAGAGTTCAGGCA	54	2222
1340356	N/A	N/A	5680	5695	GTTTCTAGGTCAGTAG	73	2223
1340366	N/A	N/A	6457	6472	AGTGCTAAGTAGTAAT	71	2224
1340367	N/A	N/A	5870	5885	TAAACCCTGGAGCAGC	66	2225
1340370	N/A	N/A	5159	5174	AGCCAAACTGCTACTG	78	2226
1340426	N/A	N/A	9597	9612	TGTGAAGAGCTGGTAA	41	2227
1340472	N/A	N/A	6335	6350	AGAAGGACTTTCATAG	46	2228
1340475	N/A	N/A	8136	8151	AAGTTTGTTAGAGTGC	74	2229
1340484	N/A	N/A	12709	12724	CCAGTAAAAAATTGGT	23	2230
1340503	N/A	N/A	14613	14628	ATTATTTCTTGCGAGA	60	2231
1340514	N/A	N/A	9345	9360	AAAAGTGTCCTCGATC	17	2232
1340515	N/A	N/A	5762	5777	AAGAATAGGAGAGTCT	70	2233
1340539	N/A	N/A	3721	3736	GACTTTTGTTTGTAGC	74	2234
1340560	N/A	N/A	6285	6300	TACATTCTTCAGGTGT	61	2235
1340577	N/A	N/A	5280	5295	TGAGCTAGACAATTGC	78	2236
1340603	699	714	12117	12132	AGAGACATGAGGTTTT	77	2237
1340604	N/A	N/A	20195	20210	ATTGCAGTTATTAGAA	42	2238
1340617	N/A	N/A	3516	3531	CCTTCATCTAACTAAC	30	2239
1340636	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTAAGAGT	21	2240
1340647	N/A	N/A	5195	5210	ACCGTATTCCCAACGC	90	2241
1340659	N/A	N/A	8965	8980	AACTCCGTTATAAGTT	11	2242

1340664	N/A	N/A	3676	3691	CCCCTAAGTTATTATC	33	2243
1340690	N/A	N/A	9726	9741	TGTGAGAGGATAGTGA	50	2244
1340724	N/A	N/A	4862	4877	AACTGAAACGATCCTC	52	2245
1340725	N/A	N/A	9466	9481	GGCAGTTGAAGTTGAT	46	2246
1340727	N/A	N/A	8589	8604	GTGGGATAAACTGTTC	52	2247
1340746	N/A	N/A	19564	19579	TAGCTATTGTCTTTGA	63	2248
1340781	N/A	N/A	13956	13971	TACCTCTAAGTTAGCC	28	2249
1340789	N/A	N/A	14193	14208	GTGATTGAGTTCTCCA	80	2250
1340790	N/A	N/A	9118	9133	CAAGACAGACCAAGTA	27	2251
1340830	N/A	N/A	7835	7850	AGCTGAGTGGATTACA	29	2252
1340834	N/A	N/A	6203	6218	ATAGGACATGGAGACA	82	2253
1340835	N/A	N/A	5653	5668	TACCAGAGCATTCATC	55	2254
1340838	N/A	N/A	10294	10309	TTGAGAGAACTTATAC	21	2255
1340839	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTTAAGAT	43	2256
1340841	N/A	N/A	4069	4084	GCCTTACCAGAATTTA	75	2257
1340864	N/A	N/A	9796	9811	AATCCTATGCAAATTC	42	2258
1340865	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTCTGGGA	62	2259
1340870	N/A	N/A	4402	4417	CGAATTTCTTCAAAGA	55	2260
1340875	N/A	N/A	5974	5989	AAAGCCCTATTCTTCG	65	2261
1340876	N/A	N/A	6626	6641	TGTACAGTAGGCAGTT	75	2262
1340883	N/A	N/A	9224	9239	CAAGTGACAGCATTGA	48	2263
1340884	N/A	N/A	6738	6753	ATGAGATTACCCCTGG	62	2264
1340885	N/A	N/A	10184	10199	AACACTAATCTCAGTA	15	2265
1340892	N/A	N/A	14918	14933	TAATACATTAGCAAGC	33	2266

Таблица 32

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
124592	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTA	59	121

7					AGTCA		
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	78	1526
1340075	N/A	N/A	13957	13972	CTACCTCTAAGTTAGC	6	2267
1340077	1468	1483	21283	21298	GAAGAGGCTAGGGAAA	44	2268
1340093	N/A	N/A	18744	18759	TATACCTGTTGCCTAG	11	2269
1340108	N/A	N/A	10848	10863	CATATGGTGTACACTG	15	2270
1340129	N/A	N/A	16904	16919	GTCAAAAACCGTCAAA	39	2271
1340144	254	269	3348	3363	AATATCCCACAGAACC	60	2272
1340151	N/A	N/A	11796	11811	ATAACTCTATTGATTG	39	2273
1340157	N/A	N/A	9147	9162	TGCCAAGCTTTGTGTC	38	2274
1340163	N/A	N/A	14617	14632	CCGAATTATTTCTTGC	60	2275
1340166	N/A	N/A	4412	4427	AAAGTTCATTCGAATT	63	2276
1340168	N/A	N/A	18086	18101	ACCAATGCAGTTTGTA	75	2277
1340169	N/A	N/A	6460	6475	TAAAGTGCTAAGTAGT	50	2278
1340171	N/A	N/A	11553	11568	GTTTTTCTCTTGACAA	59	2279
1340176	N/A	N/A	16117	16132	GCTCTATTGGGCCAGG	47	2280
1340181	N/A	N/A	18176	18191	CGCGAGATGATGTTGC	53	2281
134021	N/A	N/A	18661	18676	TACTATTCTCCA	47	228

1					ACTC		2
1340226	1182	1197	20997	21012	AAGTTTTTAAGAGGCA	77	2283
1340233	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCACCTTGAC	39	2284
1340268	N/A	N/A	16224	16239	TCTTTTTATAGACTGG	82	2285
1340273	N/A	N/A	11237	11252	GACATAGACATGTGTT	26	2286
1340283	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTCTGGG	40	2287
1340286	N/A	N/A	19846	19861	AACCTATGTGTGCACC	73	2288
1340327	N/A	N/A	12418	12433	TAACGGTGATCAAATG	17	2289
1340332	N/A	N/A	10295	10310	TTTGAGAGAACTTATA	0	2290
1340334	N/A	N/A	8973	8988	AGTATGTGAACTCCGT	81	2291
1340335	N/A	N/A	5654	5669	TTACCAGAGCATTCAT	50	2292
1340352	N/A	N/A	9970	9985	TGAGTAGTGTAAGCTG	62	2293
1340375	N/A	N/A	19444	19459	TGGGATAGTGGAGGAA	13	2294
1340377	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTTCTCA	46	2295
1340386	N/A	N/A	14919	14934	ATAATACATTAGCAAG	7	2296
1340387	N/A	N/A	5873	5888	GGCTAAACCCTGGAGC	36	2297
1340388	N/A	N/A	8164	8179	TATTGTAGGGATTGAA	40	2298
134039	N/A	N/A	3741	3756	CTGTTGCAAGTT	85	229

7					CTTC		9
1340398	N/A	N/A	13688	13703	TTTACTCACTTCTGGT	30	2300
1340415	N/A	N/A	12815	12830	CACATAGCTAACTCAG	42	2301
1340430	N/A	N/A	5197	5212	GAACCGTATTCCCAAC	72	2302
1340433	N/A	N/A	9467	9482	AGGCAGTTGAAGTTGA	47	2303
1340446	N/A	N/A	15491	15506	TTAATGCCACCCTACC	19	2304
1340450	N/A	N/A	5712	5727	GATTGCACAAACCACA	73	2305
1340451	N/A	N/A	6301	6316	CTAGGAGATATAACAT	40	2306
1340452	N/A	N/A	5978	5993	CTGAAAAGCCCTATTC	11	2307
1340454	N/A	N/A	7680	7695	AATTTGTGAACCTGCA	20	2308
1340468	N/A	N/A	20197	20212	ACATTGCAGTTATTAG	42	2309
1340471	N/A	N/A	14385	14400	GCTTAGTGTAGAATTG	16	2310
1340478	N/A	N/A	6740	6755	CAATGAGATTACCCCT	16	2311
1340489	N/A	N/A	6388	6403	GATGATTCTGACTCAT	55	2312
1340498	N/A	N/A	20470	20485	TCATTAGGAAAAGTGT	16	2313
1340521	N/A	N/A	8593	8608	AAAGGTGGGATAAACT	33	2314
1340534	N/A	N/A	10187	10202	GCCAACACTAATCTCA	40	2315
134054	N/A	N/A	20117	20132	ACAGCATCAAG	53	231

5					ACATT		6
1340547	N/A	N/A	4864	4879	TGAACTGAAACGATCC	58	2317
1340554	N/A	N/A	9225	9240	ACAAGTGACAGCATTG	44	2318
1340566	700	715	12118	12133	CAGAGACATGAGGTTT	61	2319
1340574	N/A	N/A	9599	9614	TATGTGAAGAGCTGGT	63	2320
1340578	N/A	N/A	3678	3693	ATCCCCTAAGTTATTA	13	2321
1340585	N/A	N/A	5782	5797	GGATTGCAGAAGAGTA	76	2322
1340610	N/A	N/A	20629	20644	TGACAACAGAGTTCTG	11	2323
1340628	N/A	N/A	19585	19600	TAAACTAAAGTACTTG	1	2324
1340631	N/A	N/A	4071	4086	TGGCCTTACCAGAATT	46	2325
1340634	N/A	N/A	7127	7142	GACATGAAGATTAGTT	3	2326
1340638	N/A	N/A	9727	9742	CTGTGAGAGGATAGTG	33	2327
1340645	1352	1367	21167	21182	ATTCTGTGGCATGGCT	69	2328
1340668	2242	2257	22057	22072	CCATGCAAAAGCATTC	72	2329
1340701	N/A	N/A	3544	3559	AATCGCTGCTTAGTTC	41	2330
1340740	N/A	N/A	19999	20014	CAGTTTTCCTCATGAT	65	2331
1340777	N/A	N/A	14195	14210	ATGTGATTGAGTTCTC	36	2332
134078	N/A	N/A	9915	9930	CTATCTCCCTAT	15	233

3					TTGT		3
1340821	N/A	N/A	7942	7957	GATCCATATTCCCTGA	74	2334
1340822	N/A	N/A	5281	5296	CTGAGCTAGACAATTG	56	2335
1340832	N/A	N/A	8668	8683	TGTATGAGGTCTCTCA	66	2336
1340873	N/A	N/A	6221	6236	CCAAACTTGCCCATAA	45	2337
1340879	N/A	N/A	5161	5176	AGAGCCAAACTGCTAC	55	2338
1340894	N/A	N/A	9372	9387	TAGAACACTTGCCTCA	31	2339
1340895	N/A	N/A	9953	9968	GAGTTCTACACCACAC	76	2340
1340901	N/A	N/A	16332	16347	CTACTTCACTATATTG	33	2341
1340902	N/A	N/A	6628	6643	GCTGTACAGTAGGCAG	66	2342
1340910	N/A	N/A	12722	12737	GATTAATTCCCTTCCA	30	2343

Таблица 33

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	85	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	79	1526
134010	N/A	N/A	19467	19482	CTGGAAGGAGG	39	234

0					ATTCA		4
1340117	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGATCAAAT	34	2345
1340119	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTAAGCT	52	2346
1340123	N/A	N/A	9602	9617	ACATATGTGAAGAGCT	66	2347
1340127	1185	1200	21000	21015	CAGAAGTTTTTAAGAG	30	2348
1340135	N/A	N/A	19847	19862	GAACCTATGTGTGCAC	53	2349
1340145	N/A	N/A	6391	6406	CTTGATGATTCTGACT	57	2350
1340189	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTCATTAG	52	2351
1340190	N/A	N/A	14921	14936	CTATAATACATTAGCA	3	2352
1340193	N/A	N/A	14618	14633	CCCGAATTATTTCTTG	34	2353
1340196	N/A	N/A	16225	16240	CTCTTTTTATAGACTG	63	2354
1340205	N/A	N/A	19586	19601	GTAAACTAAAGTACTT	0	2355
1340212	N/A	N/A	10930	10945	ATAAGGCCGATTCATG	38	2356
1340218	N/A	N/A	20001	20016	ATCAGTTTTCCTCATG	48	2357
1340228	N/A	N/A	20361	20376	CTAAATTATTGCCTGA	39	2358
1340229*	N/A	N/A	20685	20700	GAAGAAACCTGTACAA	85	2359
1340234	N/A	N/A	16337	16352	ATTAACTACTTCACTA	14	2360
134023	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATT	35	236

8					GTGAA		1
1340244	N/A	N/A	16968	16983	CCAATATATACTGACA	68	2362
1340246	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTAAGTTA	3	2363
1340258	N/A	N/A	11570	11585	CTTGACAATGGTTGAT	54	2364
1340266	N/A	N/A	18748	18763	AATATATACCTGTTGC	38	2365
1340271	N/A	N/A	17990	18005	TTAGTATAGTTATCTT	37	2366
1340309	N/A	N/A	14196	14211	TATGTGATTGAGTTCT	28	2367
1340311	N/A	N/A	18178	18193	CTCGCGAGATGATGTT	40	2368
1340339	N/A	N/A	6467	6482	TAGGCAGTAAAGTGCT	48	2369
1340345	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAATGCAG	44	2370
1340348	N/A	N/A	5283	5298	AACTGAGCTAGACAAT	44	2371
1340349	N/A	N/A	6225	6240	TGTACCAAACTTGCCC	53	2372
1340354	N/A	N/A	9148	9163	ATGCCAAGCTTTGTGT	50	2373
1340357	N/A	N/A	3375	3390	GTTGGAAGATGTATAC	53	2374
1340402	N/A	N/A	9958	9973	GCTGAGAGTTCTACAC	45	2375
1340406	N/A	N/A	8594	8609	TAAAGGTGGGATAAAC	0	2376
1340428	N/A	N/A	9921	9936	AATTCACTATCTCCCT	10	2377
134044	1360	1375	21175	21190	TTGTTGATATTC	52	237

0					TGTG		8
1340449	N/A	N/A	5198	5213	TGAACCGTATTCCCAA	76	2379
1340466	N/A	N/A	6638	6653	TTGGTTGGAGGCTGTA	60	2380
1340492	N/A	N/A	15497	15512	GCTGCATTAATGCCAC	46	2381
1340501	N/A	N/A	6742	6757	TGCAATGAGATTACCC	54	2382
1340504	N/A	N/A	12500	12515	CAGAAATTCACCTTGA	28	2383
1340505	N/A	N/A	6302	6317	TCTAGGAGATATAACA	48	2384
1340506	N/A	N/A	12758	12773	GAGAATTGTTTAGTTC	47	2385
1340548	N/A	N/A	5715	5730	CCAGATTGCACAAACC	72	2386
1340553	N/A	N/A	10188	10203	TGCCAACACTAATCTC	30	2387
1340571	N/A	N/A	9498	9513	TGGAAGATTAATCATA	12	2388
1340582	2243	2258	22058	22073	TCCATGCAAAAGCATT	62	2389
1340626	N/A	N/A	5657	5672	AAGTTACCAGAGCATT	70	2390
1340653	N/A	N/A	5984	5999	GGATACCTGAAAAGCC	68	2391
1340655	701	716	12119	12134	GCAGAGACATGAGGTT	55	2392
1340657	N/A	N/A	4076	4091	TTTCATGGCCTTACCA	52	2393
1340678	N/A	N/A	7130	7145	TTGGACATGAAGATTA	18	2394
134069	N/A	N/A	3756	3771	AGGCACTAAAG	61	239

2					GTTTC		5
1340693	N/A	N/A	4476	4491	GGACAAATGCCTGAGA	52	2396
1340695	N/A	N/A	13689	13704	GTTTACTCACTTCTGG	29	2397
1340716	N/A	N/A	8168	8183	GAGTTATTGTAGGGAT	69	2398
1340723	N/A	N/A	8669	8684	TTGTATGAGGTCTCTC	50	2399
1340750	N/A	N/A	7682	7697	GAAATTTGTGAACCTG	32	2400
1340759	N/A	N/A	9755	9770	CTACCTCCAAATTCCC	27	2401
1340763	N/A	N/A	7947	7962	GAAGTGATCCATATTC	44	2402
1340786	N/A	N/A	12890	12905	TCTTTAGTCAACAGTA	68	2403
1340788	N/A	N/A	18667	18682	CTGGGATACTATTCTC	57	2404
1340800	N/A	N/A	14388	14403	TAGGCTTAGTGTAGAA	38	2405
1340805	N/A	N/A	9319	9334	CCAAGTAATTACTTCT	68	2406
1340807	1471	1486	21286	21301	AAGGAAGAGGCTAGGG	57	2407
1340808	N/A	N/A	5804	5819	TCCCCTCAAATAGCCT	60	2408
1340823	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCAAGACA	46	2409
1340842	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCTATTG	0	2410
1340846	N/A	N/A	8981	8996	TGTCCAGAAGTATGTG	0	2411
134085	N/A	N/A	5162	5177	AAGAGCCAAAC	63	241

7					TGCTA		2
1340859	N/A	N/A	3568	3583	TCAACCTGCACACCAT	72	2413
1340893	N/A	N/A	5876	5891	GTAGGCTAAACCCTGG	62	2414
1340896	N/A	N/A	11290	11305	ATGTTTTGATCCAGGG	46	2415
1340898	1720	1735	21535	21550	TTGTCTAAACATCTCT	60	2416
1340899	N/A	N/A	3679	3694	CATCCCCTAAGTTATT	24	2417
1340904	N/A	N/A	9381	9396	CCATGGATCTAGAACA	15	2418
1340905	N/A	N/A	10345	10360	CGTTAGGTTTCCAAAT	0	2419
1340908	N/A	N/A	5048	5063	TAGAGTGAATCATTCA	75	2420

Таблица 34

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	88	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	86	1526
1340080	N/A	N/A	10970	10985	TAATCTTGAGGCAGGA	17	2421
1340088	N/A	N/A	12420	12435	GGTAACGGTGATCAAA	51	2422
1340111	N/A	N/A	9519	9534	TCTACACTAATAT	21	242

					TGA		3
1340121	N/A	N/A	14619	14634	CCCCGAATTATTTCTT	35	2424
1340132	N/A	N/A	16379	16394	CAACCAAACTTCCAGC	72	2425
1340133	N/A	N/A	12502	12517	TGCAGAAATTCACCTT	54	2426
1340160	N/A	N/A	8675	8690	CTTCTATTGTATGAGG	40	2427
1340175	N/A	N/A	11866	11881	TCTTACATGATTAAGC	35	2428
1340198	N/A	N/A	15019	15034	TAAAATAGGGTGCAGT	58	2429
1340199	N/A	N/A	20120	20135	ATTACAGCATCAAGAC	63	2430
1340200	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGAGTTC	34	2431
1340222	734	749	12152	12167	ATTTTTGGTGAACCCA	8	2432
1340243	N/A	N/A	13690	13705	CGTTTACTCACTTCTG	21	2433
1340259	N/A	N/A	16126	16141	ATAATAATAGCTCTAT	1	2434
1340261	1197	1212	21012	21027	TTTATGTAAGCACAGA	70	2435
1340264	2247	2262	22062	22077	ATAGTCCATGCAAAAG	43	2436
1340269	1371	1386	21186	21201	ATTCTGTGTTCTTGTT	67	2437
1340280	N/A	N/A	17993	18008	AAGTTAGTATAGTTAT	20	2438
1340303	N/A	N/A	17014	17029	TAGCAATTTAGCAAGA	54	2439
1340307	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGG	75	244

					TTGA		0
1340318	N/A	N/A	19607	19622	TATTATGCACTCTATA	9	2441
1340338	N/A	N/A	18672	18687	TTTTACTGGGATACTA	27	2442
1340347	N/A	N/A	9924	9939	TTGAATTCACTATCTC	45	2443
1340358	N/A	N/A	5199	5214	TTGAACCGTATTCCCA	76	2444
1340363	N/A	N/A	9975	9990	ACAGTTGAGTAGTGTA	72	2445
1340396	N/A	N/A	20002	20017	AATCAGTTTTCCTCAT	53	2446
1340400	N/A	N/A	20483	20498	TTCATAGTGGACTTCA	51	2447
1340418	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAGGTAAAG	54	2448
1340425	N/A	N/A	6747	6762	CTAGTTGCAATGAGAT	65	2449
1340431	N/A	N/A	10199	10214	GGTAAGCCCCATGCCA	38	2450
1340437	N/A	N/A	11307	11322	CACAAGCACACTGTAA	2	2451
1340455	N/A	N/A	5716	5731	GCCAGATTGCACAAAC	60	2452
1340462	N/A	N/A	16262	16277	GCAGAGACAGTAGATT	63	2453
1340470	N/A	N/A	6228	6243	TTATGTACCAAACTTG	53	2454
1340493	N/A	N/A	5985	6000	AGGATACCTGAAAAGC	81	2455
1340508	N/A	N/A	14392	14407	AACATAGGCTTAGTGT	18	2456
1340510	N/A	N/A	4103	4118	ATCCTGTAAACA	79	245

					CTTC		7
1340513	N/A	N/A	7949	7964	AGGAAGTGATCC ATAT	60	245 8
1340518	N/A	N/A	9004	9019	AGGCAAAGATCT GGCC	7	245 9
1340519	N/A	N/A	9386	9401	GCACCCCATGGA TCTA	35	246 0
1340524	1544	1559	21359	21374	TTCAGAGTTATA CAGA	66	246 1
1340527	N/A	N/A	3680	3695	CCATCCCCTAAG TTAT	14	246 2
1340544	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATTG ATT	47	246 3
1340561	N/A	N/A	3782	3797	GAACTGTGTTGC TTGT	77	246 4
1340570	N/A	N/A	19887	19902	TACGACAGGTCA TCTT	58	246 5
1340572	N/A	N/A	6426	6441	ATGGTAAACTGT ATGC	78	246 6
1340575	N/A	N/A	9606	9621	ATTCACATATGT GAAG	0	246 7
1340588	N/A	N/A	4481	4496	TTTTTGGACAAAT GCC	50	246 8
1340609	N/A	N/A	7683	7698	AGAAATTTGTGA ACCT	39	246 9
1340620	N/A	N/A	18963	18978	ATGCAAGATTTA CTTC	38	247 0
1340640	N/A	N/A	5049	5064	TTAGAGTGAATC ATTC	69	247 1
1340642	N/A	N/A	6308	6323	TGCTACTCTAGG AGAT	60	247 2
1340648	N/A	N/A	5809	5824	CAGTATCCCCTC AAAT	53	247 3
1340650	1722	1737	21537	21552	AATTGTCTAAAC	62	247

					ATCT		4
1340670	N/A	N/A	8170	8185	CAGAGTTATTGTAGGG	83	2475
1340680	N/A	N/A	5169	5184	ATTGCATAAGAGCCAA	67	2476
1340687	519	534	10405	10420	GAAGAAGTGCTTTTGT	50	2477
1340691	N/A	N/A	9757	9772	AGCTACCTCCAAATTC	0	2478
1340700	N/A	N/A	14077	14092	AACAACCCAGCCTCGG	20	2479
1340711	N/A	N/A	9959	9974	AGCTGAGAGTTCTACA	67	2480
1340717	N/A	N/A	3569	3584	ATCAACCTGCACACCA	63	2481
1340742	N/A	N/A	19472	19487	TATAACTGGAAGGAGG	44	2482
1340744	N/A	N/A	12780	12795	TCAAATGAGGCGGCAC	46	2483
1340749	N/A	N/A	6710	6725	GGAATGCTCATATTAA	19	2484
1340753	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAATGCCA	15	2485
1340756	N/A	N/A	5284	5299	TAACTGAGCTAGACAA	53	2486
1340765	N/A	N/A	9152	9167	GTACATGCCAAGCTTT	61	2487
1340778	N/A	N/A	6468	6483	ATAGGCAGTAAAGTGC	56	2488
1340828	N/A	N/A	8600	8615	CTGTCATAAAGGTGGG	59	2489
1340840	N/A	N/A	9320	9335	TCCAAGTAATTACTTC	72	2490
1340843	N/A	N/A	18505	18520	CTAATTTAGTCA	40	249

					ACTT		1
1340848	N/A	N/A	5658	5673	TAAGTTACCAGAGCAT	77	2492
1340861	N/A	N/A	3429	3444	GATGGTAAGTCAAATA	85	2493
1340871	N/A	N/A	7426	7441	TTGGCCGAGGAGGGCG	3	2494
1340909	N/A	N/A	13548	13563	TCTAAAGGGCTGCTCT	33	2495
1340913	N/A	N/A	5883	5898	CGCTACTGTAGGCTAA	68	2496
1340916	N/A	N/A	18094	18109	ATTGATACACCAATGC	66	2497

Таблица 35

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	84	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	81	1526
1340081	1028	1043	20843	20858	ATAAAGCTTTGCAGCA	54	2498
1340090	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAGTTCTA	64	2499
1340106	N/A	N/A	19473	19488	CTATAACTGGAAGGAG	43	2500
1340110	N/A	N/A	17228	17243	TGTACAAATTTATGCC	67	2501
1340114	565	580	10451	10466	GAAGCCACTGTG	58	250

					ACGA		2
1340118	N/A	N/A	9608	9623	CAATTCACATATGTGA	11	2503
1340128	N/A	N/A	14461	14476	AGGTATGTCATACTTC	5	2504
1340143	N/A	N/A	15021	15036	GATAAAATAGGGTGCA	52	2505
1340150	N/A	N/A	15501	15516	ATTTGCTGCATTAATG	20	2506
1340165	N/A	N/A	14198	14213	ATTATGTGATTGAGTT	46	2507
1340177	N/A	N/A	3682	3697	GCCCATCCCCTAAGTT	33	2508
1340185	N/A	N/A	14621	14636	TGCCCCGAATTATTTC	3	2509
1340191	N/A	N/A	19890	19905	GCTTACGACAGGTCAT	73	2510
1340195	N/A	N/A	16127	16142	CATAATAATAGCTCTA	41	2511
1340210	N/A	N/A	18969	18984	TGACTAATGCAAGATT	45	2512
1340223	N/A	N/A	13729	13744	TTAAGTACTGTGAGAC	35	2513
1340254	N/A	N/A	13563	13578	GTTCAACTGAACCTCT	55	2514
1340265	N/A	N/A	11897	11912	TGAGAGTATAAATGGC	67	2515
1340272	N/A	N/A	11576	11591	TATTCTCTTGACAATG	47	2516
1340294	N/A	N/A	19651	19666	TTCTATGCAAGCCTTC	51	2517
1340300	N/A	N/A	17998	18013	TTATGAAGTTAGTATA	31	2518
1340302	N/A	N/A	18509	18524	GACACTAATTTA	11	251

					GTCA		9
1340319	2248	2263	22063	22078	GATAGTCCATGCAAAA	64	2520
1340322	735	750	12153	12168	GATTTTTGGTGAACCC	30	2521
1340336	N/A	N/A	9925	9940	ATTGAATTCACTATCT	31	2522
1340372	N/A	N/A	5988	6003	GCAAGGATACCTGAAA	67	2523
1340373	N/A	N/A	6309	6324	CTGCTACTCTAGGAGA	66	2524
1340379	N/A	N/A	18095	18110	AATTGATACACCAATG	55	2525
1340382	N/A	N/A	3570	3585	TATCAACCTGCACACC	62	2526
1340384	N/A	N/A	18673	18688	ATTTTACTGGGATACT	49	2527
1340394	N/A	N/A	12503	12518	TTGCAGAAATTCACCT	36	2528
1340401	N/A	N/A	5664	5679	AGAGCATAAGTTACCA	88	2529
1340404	N/A	N/A	9977	9992	AGACAGTTGAGTAGTG	63	2530
1340414	N/A	N/A	7954	7969	AAACTAGGAAGTGATC	39	2531
1340422	N/A	N/A	5202	5217	TTTTTGAACCGTATTC	56	2532
1340429	N/A	N/A	16275	16290	CAGCAAAGTTTGGGCA	37	2533
1340434	N/A	N/A	20121	20136	GATTACAGCATCAAGA	52	2534
1340435	N/A	N/A	3784	3799	TAGAACTGTGTTGCTT	78	2535
1340482	1199	1214	21014	21029	TGTTTATGTAAGC	74	253

					ACA		6
1340496	N/A	N/A	8605	8620	GAACACTGTCATAAAG	43	2537
1340499	N/A	N/A	20380	20395	ATCACAAGTAAGGTAA	62	2538
1340500	N/A	N/A	16380	16395	CCAACCAAACTTCCAG	70	2539
1340526	N/A	N/A	10974	10989	ATTGTAATCTTGAGGC	39	2540
1340529	N/A	N/A	9158	9173	CTCCTGGTACATGCCA	47	2541
1340538	N/A	N/A	6428	6443	TAATGGTAAACTGTAT	32	2542
1340584	N/A	N/A	6748	6763	CCTAGTTGCAATGAGA	77	2543
1340587	N/A	N/A	12422	12437	GTGGTAACGGTGATCA	49	2544
1340590	N/A	N/A	6711	6726	GGGAATGCTCATATTA	18	2545
1340594	N/A	N/A	9057	9072	TGTCAGAGACTCTGTG	39	2546
1340607	N/A	N/A	7708	7723	CGTCCTAGGAAACAAA	45	2547
1340619	N/A	N/A	8236	8251	CTACATGACCTGGGTC	59	2548
1340630	N/A	N/A	4133	4148	GGAGTACTTCACAATT	79	2549
1340646	N/A	N/A	5170	5185	GATTGCATAAGAGCCA	82	2550
1340654	N/A	N/A	5810	5825	TCAGTATCCCCTCAAA	64	2551
1340677	N/A	N/A	8706	8721	GGACCAATATAATCCA	20	2552
1340706	N/A	N/A	9323	9338	ACATCCAAGTAA	56	255

					TTAC		3
1340731	N/A	N/A	5717	5732	TGCCAGATTGCACAAA	54	2554
1340737	N/A	N/A	20486	20501	AACTTCATAGTGGACT	68	2555
1340741	N/A	N/A	14165	14180	GCAAGCCAACAGAGAG	52	2556
1340748	N/A	N/A	11384	11399	TTTAGTCAGGTAGAGT	30	2557
1340751	N/A	N/A	9411	9426	TGTATAGCTGCATTTC	37	2558
1340772	N/A	N/A	5886	5901	TTTCGCTACTGTAGGC	62	2559
1340780	N/A	N/A	5054	5069	CAGCCTTAGAGTGAAT	82	2560
1340782	N/A	N/A	4537	4552	GAGATTTGAAGGTTAG	82	2561
1340804	N/A	N/A	20005	20020	AGTAATCAGTTTTCCT	65	2562
1340811	1546	1561	21361	21376	ACTTCAGAGTTATACA	35	2563
1340815	N/A	N/A	7473	7488	CATTCGGCTAGGCGCG	46	2564
1340816	N/A	N/A	9759	9774	CAAGCTACCTCCAAAT	25	2565
1340817	1372	1387	21187	21202	CATTCTGTGTTCTTGT	60	2566
1340820	N/A	N/A	3432	3447	GTAGATGGTAAGTCAA	86	2567
1340826	1723	1738	21538	21553	AAATTGTCTAAACATC	24	2568
1340847	N/A	N/A	6246	6261	ACTGGATGGATTTCTC	83	2569
1340854	N/A	N/A	10201	10216	ATGGTAAGCCCC	22	257

					ATGC		0
1340855	N/A	N/A	6471	6486	GTAATAGGCAGTAAAG	77	2571
1340866	N/A	N/A	12794	12809	AAGAGTCAGTATCCTC	63	2572
1340877	N/A	N/A	9521	9536	ATTCTACACTAATATT	0	2573
1340880	N/A	N/A	5285	5300	ATAACTGAGCTAGACA	71	2574

Таблица 36

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	89	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	91	1526
1340087	N/A	N/A	11578	11593	GTTATTCTCTTGACAA	42	2575
1340089	N/A	N/A	11388	11403	AACTTTTAGTCAGGTA	49	2576
1340116	N/A	N/A	16381	16396	CCCAACCAAACTTCCA	62	2577
1340124	603	618	10489	10504	ATGGGATGAGGTAAGG	46	2578
1340136	N/A	N/A	13782	13797	ACAATCAGGAGTTGCA	62	2579
1340153	N/A	N/A	5223	5238	TTAGCTTAAACTCCAA	78	2580
1340162	N/A	N/A	12504	12519	CTTGCAGAAATT	40	258

					CACC		1
1340188	N/A	N/A	19489	19504	CATCTAGAATTAAGGG	53	2582
1340203	N/A	N/A	18690	18705	CTTTGAGACTCTTGTT	61	2583
1340207	N/A	N/A	18002	18017	AGGCTTATGAAGTTAG	57	2584
1340216	N/A	N/A	18971	18986	GTTGACTAATGCAAGA	59	2585
1340225	N/A	N/A	18096	18111	AAATTGATACACCAAT	14	2586
1340227	N/A	N/A	19891	19906	TGCTTACGACAGGTCA	81	2587
1340232	N/A	N/A	19656	19671	ATCCATTCTATGCAAG	46	2588
1340240	1397	1412	21212	21227	AAACTTGATCTCTTAG	61	2589
1340248	1726	1741	21541	21556	CTAAAATTGTCTAAAC	35	2590
1340262	N/A	N/A	12423	12438	GGTGGTAACGGTGATC	31	2591
1340281	N/A	N/A	20122	20137	TGATTACAGCATCAAG	69	2592
1340285	2249	2264	22064	22079	GGATAGTCCATGCAAA	64	2593
1340293	1597	1612	21412	21427	TCTTATAAGACTATAA	17	2594
1340299	N/A	N/A	14905	14920	AGCTAAGAGACACTTC	41	2595
1340313	N/A	N/A	13568	13583	GAACAGTTCAACTGAA	10	2596
1340326	1054	1069	20869	20884	TATTATCAGGACTGAA	63	2597
1340328	N/A	N/A	20382	20397	TAATCACAAGTA	54	259

					AGGT		8
1340331	N/A	N/A	8707	8722	GGGACCAATATA ATCC	31	2599
1340351	N/A	N/A	9194	9209	ACAACCCTTAAC AAAC	26	2600
1340371	N/A	N/A	6479	6494	CCAACTATGTAA TAGG	68	2601
1340378	N/A	N/A	9982	9997	TATTAAGACAGT TGAG	44	2602
1340407	N/A	N/A	4140	4155	TTCTCAAGGAGT ACTT	76	2603
1340417	N/A	N/A	9422	9437	TATATGAGGTCT GTAT	42	2604
1340436	N/A	N/A	9765	9780	CCAACCCAAGCT ACCT	15	2605
1340441	N/A	N/A	5812	5827	AGTCAGTATCCC CTCA	82	2606
1340442	N/A	N/A	5718	5733	CTGCCAGATTGC ACAA	44	2607
1340485	N/A	N/A	5058	5073	ATTACAGCCTTA GAGT	56	2608
1340486	N/A	N/A	3571	3586	CTATCAACCTGC ACAC	39	2609
1340487	N/A	N/A	6749	6764	GCCTAGTTGCAA TGAG	61	2610
1340509	N/A	N/A	7476	7491	TAACATTCGGCT AGGC	52	2611
1340511	N/A	N/A	3933	3948	CTGCGCACATAT TTTA	92	2612
1340516	N/A	N/A	5667	5682	TAGAGAGCATAA GTTA	59	2613
1340523	N/A	N/A	9927	9942	TGATTGAATTCA CTAT	N.D.	2614
1340536	N/A	N/A	11924	11939	CCAAAAATCAGC	0	261

					CACT		5
1340550	N/A	N/A	7768	7783	GCAGCTAAAATC CAAT	70	2616
1340557	N/A	N/A	17672	17687	AACCTTTGTTGCC TGG	36	2617
1340559	N/A	N/A	14462	14477	GAGGTATGTCAT ACTT	29	2618
1340562	N/A	N/A	15510	15525	TATTCCAGGATTT GCT	43	2619
1340564	N/A	N/A	3435	3450	TAAGTAGATGGT AAGT	74	2620
1340581	N/A	N/A	8613	8628	GGCCAAGGGAAC ACTG	36	2621
1340589	1200	1215	21015	21030	ATGTTTATGTAA GCAC	70	2622
1340591	N/A	N/A	3693	3708	ATCCCGTTCTTGC CCA	30	2623
1340593	N/A	N/A	12169	12184	CCTTACCTTGTGC TTG	20	2624
1340595	N/A	N/A	8017	8032	ATCTCACAAGGG AAAT	73	2625
1340596	N/A	N/A	6435	6450	CTAGTGGTAATG GTAA	62	2626
1340602	N/A	N/A	10206	10221	TTGGTATGGTAA GCCC	62	2627
1340605	N/A	N/A	5286	5301	TATAACTGAGCT AGAC	53	2628
1340621	N/A	N/A	9327	9342	ATATACATCCAA GTAA	18	2629
1340622	N/A	N/A	6247	6262	CACTGGATGGAT TTCT	72	2630
1340641	N/A	N/A	5176	5191	AGTTTAGATTGC ATAA	50	2631
1340644	N/A	N/A	16282	16297	TAGTCTTCAGCA	49	263

					AAGT		2
1340652	N/A	N/A	14168	14183	ATAGCAAGCCAACAGA	37	2633
1340675	N/A	N/A	14201	14216	ATTATTATGTGATTGA	39	2634
1340682	N/A	N/A	9525	9540	CTAGATTCTACACTAA	17	2635
1340688	N/A	N/A	9629	9644	TAGTTTGGTGGGCATG	28	2636
1340699	N/A	N/A	20487	20502	TAACTTCATAGTGGAC	76	2637
1340707	N/A	N/A	16130	16145	CTCCATAATAATAGCT	59	2638
1340710	N/A	N/A	9962	9977	GTAAGCTGAGAGTTCT	49	2639
1340736	N/A	N/A	4640	4655	TACGACTTCCTTCTAA	67	2640
1340774	N/A	N/A	15212	15227	CCATAAAGCTGGATTG	40	2641
1340779	N/A	N/A	5992	6007	AGAGGCAAGGATACCT	78	2642
1340797	N/A	N/A	18517	18532	AGTACCAAGACACTAA	66	2643
1340814	N/A	N/A	8237	8252	ACTACATGACCTGGGT	54	2644
1340818	N/A	N/A	9077	9092	ACTTGAATTCTGTGTC	52	2645
1340849	N/A	N/A	6316	6331	GACCATGCTGCTACTC	74	2646
1340853	N/A	N/A	10978	10993	CAGCATTGTAATCTTG	43	2647
1340858	N/A	N/A	6715	6730	GCCAGGGAATGCTCAT	38	2648
1340860	N/A	N/A	12796	12811	GTAAGAGTCAGT	47	264

					ATCC		9
1340886	N/A	N/A	5888	5903	TATTTCGCTACTG TAG	48	265 0
1340887	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATCA GTTT	39	265 1

Таблица 37

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	83	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	76	152 6
1340073	N/A	N/A	12797	12812	TGTAAGAGTCAG TATC	43	265 2
1340074	1203	1218	21018	21033	AGTATGTTTATGT AAG	48	265 3
1340084	N/A	N/A	18692	18707	GACTTTGAGACT CTTG	65	265 4
1340091	N/A	N/A	9333	9348	GATCCTATATAC ATCC	49	265 5
1340101	N/A	N/A	11391	11406	TGCAACTTTTAGT CAG	41	265 6
1340103	N/A	N/A	16383	16398	ATCCCAACCAAA CTTC	15	265 7
1340140	605	620	10491	10506	ATATGGGATGAG GTAA	37	265 8
1340159	N/A	N/A	6029	6044	TTCCGTCTCACAA TCT	79	265 9
1340174	N/A	N/A	13571	13586	TCAGAACAGTTC	30	266

					AACT		0
1340178	1598	1613	21413	21428	ATCTTATAAGAC TATA	32	266 1
1340202	N/A	N/A	19658	19673	GAATCCATTCTAT GCA	47	266 2
1340217	N/A	N/A	11579	11594	AGTTATTCTCTTG ACA	48	266 3
1340236	N/A	N/A	20491	20506	GACATAACTTCA TAGT	39	266 4
1340237	N/A	N/A	16131	16146	GCTCCATAATAA TAGC	21	266 5
1340250	N/A	N/A	12170	12185	ACCTTACCTTGTG CTT	0	266 6
1340252	N/A	N/A	18518	18533	TAGTACCAAGAC ACTA	27	266 7
1340253	N/A	N/A	18003	18018	AAGGCTTATGAA GTTA	61	266 8
1340317	N/A	N/A	18098	18113	TGAAATTGATAC ACCA	58	266 9
1340376	N/A	N/A	5304	5319	CGGCCTATTCTTC TGT	25	267 0
1340389	N/A	N/A	7478	7493	ATTAACATTCGG CTAG	17	267 1
1340392	N/A	N/A	19498	19513	AATATCAGCCAT CTAG	24	267 2
1340410	1074	1089	20889	20904	TGCCAAACCAAT GTTT	32	267 3
1340413	N/A	N/A	9195	9210	GACAACCCTTAA CAAA	24	267 4
1340447	N/A	N/A	3436	3451	ATAAGTAGATGG TAAG	58	267 5
1340461	N/A	N/A	17676	17691	TCAAAACCTTTGT TGC	6	267 6
1340463	N/A	N/A	6716	6731	TGCCAGGGAATG	23	267

					CTCA		7
1340464	N/A	N/A	9647	9662	ATGTATGAGGTC TCCG	63	2678
1340477	N/A	N/A	13824	13839	ACCAAGAGGGTT TTTA	7	2679
1340495	N/A	N/A	4648	4663	ATTTTTAATACGA CTT	35	2680
1340497	N/A	N/A	9963	9978	TGTAAGCTGAGA GTTC	45	2681
1340507	N/A	N/A	9766	9781	CCCAACCCAAGC TACC	22	2682
1340517	N/A	N/A	18983	18998	CACTTTGGTATTG TTG	53	2683
1340528	N/A	N/A	8636	8651	GACTGTTGAGCT CAAA	52	2684
1340537	N/A	N/A	5669	5684	AGTAGAGAGCAT AAGT	52	2685
1340540	N/A	N/A	8040	8055	GACTACATTAAC ACCA	58	2686
1340541	N/A	N/A	6438	6453	AAACTAGTGGTA ATGG	47	2687
1340568	N/A	N/A	20123	20138	CTGATTACAGCA TCAA	40	2688
1340573	N/A	N/A	6762	6777	CTTGAGAGTGAT TGCC	64	2689
1340579	2250	2265	22065	22080	AGGATAGTCCAT GCAA	64	2690
1340592	N/A	N/A	10218	10233	GATACAAATTTA TTGG	33	2691
1340598	N/A	N/A	5720	5735	CACTGCCAGATT GCAC	38	2692
1340608	N/A	N/A	3575	3590	CTTTCTATCAACC TGC	68	2693
1340615	N/A	N/A	14475	14490	AGTATGACAACT	15	269

					GGAG		4
1340616	N/A	N/A	20046	20061	CGTAACCATGCATTAA	68	2695
1340618	N/A	N/A	6248	6263	CCACTGGATGGATTTC	68	2696
1340624	N/A	N/A	7772	7787	GTTAGCAGCTAAAATC	45	2697
1340635	N/A	N/A	5814	5829	AAAGTCAGTATCCCCT	77	2698
1340649	N/A	N/A	4222	4237	TCAACTAAACATGACA	77	2699
1340660	N/A	N/A	9933	9948	GAATCATGATTGAATT	39	2700
1340672	N/A	N/A	3695	3710	AGATCCCGTTCTTGCC	68	2701
1340676	N/A	N/A	5182	5197	CGCAACAGTTTAGATT	57	2702
1340703	N/A	N/A	14911	14926	TTAGCAAGCTAAGAGA	42	2703
1340708	N/A	N/A	12424	12439	GGGTGGTAACGGTGAT	46	2704
1340712	N/A	N/A	3952	3967	CAAGGAAAAGCCTGAC	59	2705
1340715	N/A	N/A	8256	8271	CTGGTTTCATAACCTA	9	2706
1340718	N/A	N/A	9423	9438	TTATATGAGGTCTGTA	32	2707
1340730	N/A	N/A	8709	8724	TTGGGACCAATATAAT	18	2708
1340738	N/A	N/A	11965	11980	TGTGAGAAGGCGGTAT	20	2709
1340743	N/A	N/A	5890	5905	TGTATTTCGCTACTGT	76	2710
1340754	N/A	N/A	16284	16299	AATAGTCTTCAG	48	271

					CAAA		1
1340758	N/A	N/A	19904	19919	AAGATACCCAGGTTGC	59	2712
1340784	N/A	N/A	5226	5241	GCTTTAGCTTAAACTC	72	2713
1340787	N/A	N/A	9081	9096	GTCCACTTGAATTCTG	18	2714
1340799	N/A	N/A	5066	5081	TGAGTTACATTACAGC	90	2715
1340825	1748	1763	21563	21578	GTGTTAGCTTTAATTT	48	2716
1340844	1398	1413	21213	21228	GAAACTTGATCTCTTA	64	2717
1340851	N/A	N/A	9528	9543	GCCCTAGATTCTACAC	15	2718
1340868	N/A	N/A	15214	15229	TTCCATAAAGCTGGAT	5	2719
1340869	N/A	N/A	11073	11088	TACAACCTGGTTTCAT	25	2720
1340881	N/A	N/A	6321	6336	AGGGAGACCATGCTGC	79	2721
1340888	N/A	N/A	6480	6495	ACCAACTATGTAATAG	47	2722
1340890	N/A	N/A	14204	14219	CAGATTATTATGTGAT	51	2723
1340900	N/A	N/A	9989	10004	GTAACTGTATTAAGAC	54	2724
1340906	N/A	N/A	12506	12521	TTCTTGCAGAAATTCA	42	2725
1340912	N/A	N/A	14169	14184	AATAGCAAGCCAACAG	9	2726
1340914	N/A	N/A	20384	20399	AGTAATCACAAGTAAG	54	2727
1340915	794	809	15675	15690	ATCTATCAGACTT	47	272

					CTT		8

Таблица 38

Подавление РНК HSD17B13 с помощью cEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	84	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	91	1526
1340076	N/A	N/A	12426	12441	CAGGGTGGTAACGGTG	55	2729
1340079	N/A	N/A	12191	12206	ACCCATTCTAACTTGA	0	2730
1340105	N/A	N/A	13825	13840	TACCAAGAGGGTTTTT	17	2731
1340107	N/A	N/A	12798	12813	CTGTAAGAGTCAGTAT	42	2732
1340112	N/A	N/A	20493	20508	TTGACATAACTTCATA	15	2733
1340115	N/A	N/A	12003	12018	TGTTAGCTAAGGGAGA	0	2734
1340139	N/A	N/A	17768	17783	CAGCATATTCATTTGG	49	2735
1340147	N/A	N/A	5831	5846	TGTTAGGACCCAGTCT	51	2736
1340161	N/A	N/A	6764	6779	TTCTTGAGAGTGATTG	52	2737
1340167	N/A	N/A	4659	4674	GCCCTTAAGTCATTTT	25	2738
1340173	N/A	N/A	11075	11090	ATTACAACCTGG	50	273

					TTTC		9
1340184	N/A	N/A	14913	14928	CATTAGCAAGCTAAGA	0	2740
1340186	N/A	N/A	13576	13591	CACTATCAGAACAGTT	24	2741
1340214	N/A	N/A	14173	14188	CTTGAATAGCAAGCCA	25	2742
1340219	N/A	N/A	18519	18534	TTAGTACCAAGACACT	41	2743
1340224	N/A	N/A	20109	20124	AAGACATTCTAGCCTG	63	2744
1340242	N/A	N/A	12616	12631	ATGGCTTAATTTTCGG	33	2745
1340251	N/A	N/A	20190	20205	AGTTATTAGAAGTCAG	54	2746
1340257	N/A	N/A	20386	20401	ATAGTAATCACAAGTA	56	2747
1340267	1749	1764	21564	21579	TGTGTTAGCTTTAATT	38	2748
1340296	N/A	N/A	14476	14491	GAGTATGACAACTGGA	23	2749
1340298	808	823	15689	15704	TTGGTAAGTATTCCAT	20	2750
1340316	1175	1190	20990	21005	TAAGAGGCATGAAAGG	52	2751
1340325	N/A	N/A	8713	8728	AGTTTTGGGACCAATA	31	2752
1340343	N/A	N/A	11580	11595	GAGTTATTCTCTTGAC	57	2753
1340344	N/A	N/A	7479	7494	AATTAACATTCGGCTA	38	2754
1340365	N/A	N/A	16384	16399	AATCCCAACCAAACTT	23	2755
1340374	N/A	N/A	19673	19688	CAAGAGACACCA	50	275

					CCAG		6
1340381	N/A	N/A	6439	6454	TAAACTAGTGGTAATG	14	2757
1340383	N/A	N/A	5894	5909	CCTTTGTATTTCGCTA	47	2758
1340408	N/A	N/A	6326	6341	TTCATAGGGAGACCAT	65	2759
1340421	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAGAGTT	60	2760
1340424	N/A	N/A	10499	10514	ACTTACCAATATGGGA	0	2761
1340457	N/A	N/A	15247	15262	ATAGCTAAGTATACTT	0	2762
1340480	N/A	N/A	18102	18117	ATACTGAAATTGATAC	11	2763
1340481	N/A	N/A	9651	9666	GCTAATGTATGAGGTC	78	2764
1340483	N/A	N/A	9112	9127	AGACCAAGTAGCTTAC	42	2765
1340488	N/A	N/A	5070	5085	GATCTGAGTTACATTA	69	2766
1340502	N/A	N/A	9999	10014	GAAATCTTGTGTAACT	69	2767
1340535	N/A	N/A	9198	9213	ACTGACAACCCTTAAC	10	2768
1340551	N/A	N/A	16285	16300	GAATAGTCTTCAGCAA	51	2769
1340569	N/A	N/A	8050	8065	TTCTACAGAAGACTAC	40	2770
1340583	N/A	N/A	9432	9447	ACTAACCAATTATATG	6	2771
1340611	N/A	N/A	16132	16147	TGCTCCATAATAATAG	35	2772
1340623	1603	1618	21418	21433	AATGTATCTTATA	10	277

					AGA		3
1340632	N/A	N/A	18998	19013	AGTCATATTGAAAATC	39	2774
1340637	N/A	N/A	7773	7788	AGTTAGCAGCTAAAAT	33	2775
1340639	N/A	N/A	5185	5200	CAACGCAACAGTTTAG	52	2776
1340656	N/A	N/A	10258	10273	AGCATTCCATGATTAA	47	2777
1340658	N/A	N/A	18005	18020	CCAAGGCTTATGAAGT	27	2778
1340662	N/A	N/A	8279	8294	TCTAAAGTGCTGGTTG	34	2779
1340663	N/A	N/A	6482	6497	GCACCAACTATGTAAT	53	2780
1340666	N/A	N/A	3697	3712	TCAGATCCCGTTCTTG	59	2781
1340702	N/A	N/A	3584	3599	CTCCTGAGTCTTTCTA	23	2782
1340714	N/A	N/A	5227	5242	TGCTTTAGCTTAAACT	51	2783
1340720	N/A	N/A	19531	19546	GCTAAAATGGTCATCT	40	2784
1340721	2356	2371	22171	22186	TTTATAACTACAAGAG	38	2785
1340732	N/A	N/A	8639	8654	ACAGACTGTTGAGCTC	53	2786
1340733	1254	1269	21069	21084	TTTTGTCCACCTTTAA	68	2787
1340735	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATATACATC	33	2788
1340745	N/A	N/A	9767	9782	TCCCAACCCAAGCTAC	8	2789
1340760	N/A	N/A	19905	19920	TAAGATACCCAG	39	2790

					GTTG		0
1340764	N/A	N/A	3478	3493	GACCAGGGAATTTATC	41	2791
1340766	N/A	N/A	9934	9949	TGAATCATGATTGAAT	38	2792
1340793	N/A	N/A	5646	5661	GCATTCATCAGATGTT	89	2793
1340794	N/A	N/A	6717	6732	CTGCCAGGGAATGCTC	23	2794
1340796	N/A	N/A	6033	6048	ACTTTTCCGTCTCACA	89	2795
1340806	N/A	N/A	5671	5686	TCAGTAGAGAGCATAA	52	2796
1340809	1417	1432	21232	21247	TGAGATAAAGCTGCCT	63	2797
1340827	N/A	N/A	5732	5747	TGGTAGCTTGCTCACT	71	2798
1340829	N/A	N/A	6249	6264	GCCACTGGATGGATTT	36	2799
1340856	N/A	N/A	11392	11407	CTGCAACTTTTAGTCA	21	2800
1340862	N/A	N/A	9530	9545	CTGCCCTAGATTCTAC	33	2801
1340867	N/A	N/A	14263	14278	GAGTTAGGGAGCCAGC	39	2802
1340882	N/A	N/A	4223	4238	TTCAACTAAACATGAC	55	2803
1340897	N/A	N/A	18693	18708	AGACTTTGAGACTCTT	57	2804
1340911	N/A	N/A	3988	4003	GTTTACAAGTAAGAAC	42	2805

Синтезировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте HSD17B13, с другими химическими модификациями, и тестировали

их эффект в отношении уровней РНК HSD17B13 in vitro, как описано выше. Столбец "Описание химической структуры" в нижеприведенных таблицах указывает на химическую структуру каждого модифицированного олигонуклеотида; при этом подстрочный индекс‘d’ обозначает 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘e’ обозначает 2’-MOE-сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘y’ обозначает 2'-O-метильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘k’ обозначает cEt-модифицированный сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘s’ обозначает фосфотиоатную межнуклеозидную связь, и надстрочный индекс ‘m’ перед цитозиновым остатком обозначает 5-метилцитозин.

Таблица 39

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	78	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	78	1526
1341171	700	715	12118	12133	CAGAGACATGAGGTTT	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$	61	2319
1341175	794	809	15675	15690	ATCTATCAGACTTCTT	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	37	2728
1341179	606	621	10492	10507	AATATGGGATGA	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G$	52	1424

					GGTA	$_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}A_{k}$		
1341180	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCCAAACCA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	58	1432
1341189	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTGATTCGA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}G_{es}A_{k}$	42	419
1341190	1258	1273	21073	21088	TAGCTTTTGTCCACCT	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	71	1900
1341193	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATGTAAGC	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	72	1511
1341198	1084	1099	20899	20914	CTGCTGCTAGTGCCAA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{k}$	44	1743
1341200	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAACCTT	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	37	188
1341213	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAACAGTCT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	64	811
1341217	1312	1327	21127	21142	GTCTTAAACCTTCCCT	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	28	1901

1341228	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCTACTT	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	53	1435
1341234	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTGGCAT	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{k}$	46	1124
1341236	1352	1367	21167	21182	ATTCTGTGGCATGGCT	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	55	2328
1341239	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATTGGAAT	$G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}T_{k}$	73	1980
1341241	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGCACTC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	50	190
1341247	1364	1379	21179	21194	GTTCTTGTTGATATTC	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	66	1436
1341250	1393	1408	21208	21223	TTGATCTCTTAGCTGT	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	38	658
1341258	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATAAAGCTG	$G_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{k}$	60	1826
1341263	1489	1504	21304	21319	CGTTTTGGGCTAATGA	$^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}A_{k}$	37	1282

1341267	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGGGCTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{k}$	49	1593
1341274	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTTTTGG	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}G_{k}$	41	1905
1341280	1622	1637	21437	21452	AGAGTCGGTCACCTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$	61	428
1341281	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAGTCGG	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}G_{es}G_{k}$	43	1051
1341287	1618	1633	21433	21448	TCGGTCACCTTTCATA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}T_{es}A_{k}$	63	116
1341290	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGGTCAC	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	50	740
1341296	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGGGACC	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	36	2129
1341297	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACCAAGG	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}G_{k}$	65	37
1341303	1768	1783	21583	21598	CCAGTACAGTTCCTTT	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$	75	1753

						$T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$		
1341305	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTTTAAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}T_{k}$	47	1286
1341313	1778	1793	21593	21608	TATGTAATAGCCAGTA	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}A_{k}$	78	508
1341315	1782	1797	21597	21612	TTCTTATGTAATAGCC	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	78	819
1341325	2247	2262	22062	22077	ATAGTCCATGCAAAAG	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}G_{k}$	31	2436
1341328	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGTAGTG	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}G_{k}$	43	1288
1341339	N/A	N/A	9330	9345	CCTATATACATCCAAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}A_{es}G_{k}$	61	1771
1341343	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGGTTGA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}A_{k}$	40	2440
1341344	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATTGTGAA	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}A_{k}$	29	2361
1341347	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAGAGTT	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{d}$	57	2760

						$_{s}G_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$		
1341351	N/A	N/A	12423	12438	GGTGGTAACGGTGATC	$G_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	39	2591
1341354	N/A	N/A	14914	14929	ACATTAGCAAGCTAAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}G_{k}$	23	2065
1341360	N/A	N/A	15494	15509	GCATTAATGCCACCCT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	24	1012
1341361	N/A	N/A	16287	16302	TAGAATAGTCTTCAGC	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{s}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	50	1403
1341375	N/A	N/A	17992	18007	AGTTAGTATAGTTATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	47	1249
1341377	N/A	N/A	16380	16395	CCAACCAAACTTCCAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	15	2539
1341382	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATACCCAGG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}G_{e}{}_{s}G_{k}$	35	319
1341387	N/A	N/A	18693	18708	AGACTTTGAGACTCTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	55	2804
1341389	N/A	N/A	19912	19927	TGCATCTTAAGA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}$	24	2050

					TACC	$^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$		
1341393	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTAAGGTA	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}A_{k}$	59	1333
1341396	N/A	N/A	20116	20131	CAGCATCAAGACATTC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	62	2191
1341406	N/A	N/A	12503	12518	TTGCAGAAATTCACCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	46	2528
1341407	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACTTCAT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{k}$	48	633
1341412	N/A	N/A	14196	14211	TATGTGATTGAGTTCT	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	23	2367
1341415	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGCCCCCA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	19	928
1341417	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGCCAACA	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	27	1708
1341532	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCATCTA	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{k}$	53	1038

1341534	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATATGGGA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}G_{es}A_{k}$	33	1969
1341538	1091	1106	20906	20921	CGTTTGACTGCTGCTA	$^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{k}$	48	264
1341541	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTCTTAAA	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}A_{k}$	38	500
1341543	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCCTGTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	9	1745
1341547	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAACCAATGT	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	71	1120
1341551	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCTACAGA	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}G_{es}A_{k}$	59	501
1341555	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTTGAACA	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	48	1123
1341564	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGAGATAA	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}A_{k}$	36	113
1341565	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCT	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$	46	659

					TTCA	$G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$		
1341567	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTGCCTGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	30	1515
1341568	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCTCTGG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}G_{es}G_{k}$	50	429
1341569	1504	1519	21319	21334	AGAATAGAGTTGCACC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	59	426
1341575	1614	1629	21429	21444	TCACCTTTCATAATGT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	31	2109
1341578	2186	2201	22001	22016	GATGTAGTGGGAGTCG	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}G_{k}$	38	743
1341580	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGATAGTC	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	52	744
1341585	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTACAGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}G_{es}T_{k}$	44	196
1341588	N/A	N/A	9511	9526	AATATTGAGGCACTGG	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}G_{es}G_{k}$	29	1538

1341596	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCTGGTA	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}A_{k}$	54	527
1341603	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAATAAT	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}T_{k}$	17	2049
1341604	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCTATTG	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}G_{k}$	2	2410
1341614	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCTTCTC	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{d}{}_{s}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	49	937
1341615	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGTATAG	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}G_{k}$	47	1560

Таблица 40

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	76	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{d}{}_{s}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	84	1526

1341176	796	811	15677	15692	CCATCTATCAGACTTC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	52	415
1341182	808	823	15689	15704	TTGGTAAGTATTCCAT	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{k}$	13	2750
1341183	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAACCAATG	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G_{k}$	66	1198
1341187	1081	1096	20896	20911	CTGCTAGTGCCAAACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	51	1510
1341191	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGTGCCA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	39	1821
1341202	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGTCCACC	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	34	1978
1341204	1313	1328	21128	21143	AGTCTTAAACCTTCCC	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	43	1979
1341211	1325	1340	21140	21155	TGCTACTTGAACAGTC	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	64	889
1341214	1321	1336	21136	21151	ACTTGAACAGTCTTAA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$	60	578

						$T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}A_{k}$		
1341218	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAAACCT	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	63	266
1341222	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGATTGGA	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}A_{k}$	57	111
1341226	1329	1344	21144	21159	GGAATGCTACTTGAAC	$G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	49	1201
1341227	1335	1350	21150	21165	CAGATTGGAATGCTAC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	57	1590
1341237	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCATGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	57	890
1341242	1366	1381	21181	21196	GTGTTCTTGTTGATAT	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}T_{k}$	63	1514
1341248	1357	1372	21172	21187	TTGATATTCTGTGGCA	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	55	1202
1341254	1421	1436	21236	21251	AGGTTGAGATAAAGCT	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	60	1904
1341262	1490	1505	21305	21320	CCGTTTTGGGCTAATG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G_{k}$	72	1360
1341265	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTG	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{d}$	29	1671

					GGCT	$_{s}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}G_{ks}^{m}C_{es}T_{k}$		
1341269	1464	1479	21279	21294	AGGCTAGGGAAATCTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	45	892
1341275	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTTTCAT	$G_{ks}T_{ks}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}^{m}C_{ds}A_{ds}^{m}C_{ds}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}^{m}C_{ks}A_{es}T_{k}$	57	194
1341277	1598	1613	21413	21428	ATCTTATAAGACTATA	$A_{ks}T_{ks}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}^{m}C_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}A_{k}$	30	2661
1341284	1627	1642	21442	21457	AAAATAGAGTCGGTCA	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^{m}C_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}^{m}C_{es}A_{k}$	53	817
1341286	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCACCTT	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}^{m}C_{ds}A_{ks}^{m}C_{es}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	48	506
1341291	1711	1726	21526	21541	CATCTCTGGGACCAAG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}^{m}C_{ds}T_{ds}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}^{m}C_{ks}^{m}C_{es}A_{ks}A_{e}{}_{s}G_{k}$	44	117
1341292	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTGGGAC	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}^{m}C_{ds}T_{ds}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}G_{ks}A_{es}^{m}C_{k}$	39	351
1341300	1719	1734	21534	21549	TGTCTAAACATCTCTG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}^{m}C_{ks}T_{es}^{m}C_{ks}T_{es}G_{k}$	59	507

1341302	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGTTCCT	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	49	1909
1341307	1751	1766	21566	21581	CCTGTGTTAGCTTTAA	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}A_{k}$	62	1364
1341310	1783	1798	21598	21613	TTTCTTATGTAATAGC	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	60	2128
1341314	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGCCAGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}G_{es}T_{k}$	63	586
1341316	1775	1790	21590	21605	GTAATAGCCAGTACAG	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	47	274
1341329	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGGAGTC	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	46	820
1341332	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAGGCAC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	27	1772
1341334	2250	2265	22065	22080	AGGATAGTCCATGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{k}$	46	2690
1341337	N/A	N/A	9332	9347	ATCCTATATACATCCA	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	65	1927

1341342	N/A	N/A	9966	9981	TAGTGTAAGCTGAGAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}G_{k}$	68	1852
1341346	N/A	N/A	9601	9616	CATATGTGAAGAGCTG	${}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{k}$	35	683
1341348	N/A	N/A	11548	11563	TCTCTTGACAATGGTT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$	70	1389
			11573	11588			100	
1341350	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCAAGCTA	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{k}$	22	309
1341358	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGAGTTC	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	21	2431
1341363	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGCCACC	${}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	6	1168
1341364	N/A	N/A	16127	16142	CATAATAATAGCTCTA	${}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{k}$	13	2511
1341365	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTCTTCA	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	45	1481
1341370	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAACTTCC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	27	2026
1341371	N/A	N/A	18095	18110	AATTGATACACC	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A$	50	2525

					AATG	$_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G_{k}$		
1341376	N/A	N/A	17994	18009	GAAGTTAGTATAGTTA	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}A_{k}$	56	1327
1341379	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTATCTTC	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{d}{}_{s}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	34	1093
1341380	N/A	N/A	19909	19924	ATCTTAAGATACCCAG	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	45	397
1341384	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAAGATAC	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	20	2806
1341388	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGAGACTC	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{d}{}_{s}G_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	45	1250
1341391	N/A	N/A	20383	20398	GTAATCACAAGTAAGG	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}G_{k}$	72	1411
1341399	N/A	N/A	20190	20205	AGTTATTAGAAGTCAG	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{d}{}_{s}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	42	2746
1341401	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGGACTTC	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	45	711
1341410	N/A	N/A	13954	13969	CCTCTAAGTTAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T$	20	1084

					CCCC	$_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$		
1341418	N/A	N/A	12797	12812	TGTAAGAGTCAGTATC	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	35	2652
1341419	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCAAGCCAA	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{k}$	27	1864
1341529	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTGATACC	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	51	569
1341533	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATTGATT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}T_{k}$	49	2463
1341540	1309	1324	21124	21139	TTAAACCTTCCCTGTG	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}G_{k}$	0	2807
1341545	1175	1190	20990	21005	TAAGAGGCATGAAAGG	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}G_{k}$	54	2751
1341546	1251	1266	21066	21081	TGTCCACCTTTAAATG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G_{k}$	27	1666
1341552	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGCTACAG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	22	579
1341554	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTTAGCTG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}$	49	736

						G_k		
1341558	1388	1403	21203	21218	CTCTTAGCTGTGCACT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_k$	56	268
1341560	1498	1513	21313	21328	GAGTTGCACCGTTTTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}G_k$	61	1983
1341563	1416	1431	21231	21246	GAGATAAAGCTGCCTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_k$	40	1592
1341566	1426	1441	21241	21256	TGTCCAGGTTGAGATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}A_k$	48	191
1341574	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCATAATG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G_k$	4	1907
1341577	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGGATATA	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}A_k$	30	1674
1341583	2194	2209	22009	22024	TTAGTCTTGATGTAGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}T_k$	36	1366
1341589	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGAATTGT	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}T_k$	31	1156
1341591	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTGCCAC	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_k$	38	1233
1341595	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_d$	42	899

					TATT	$_{s}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}T_{k}$		
1341600	N/A	N/A	12416	12431	ACGGTGATCAAATGTA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}A_{k}$	33	2205
1341601	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGTAGGA	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{d}{}_{s}T_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}A_{k}$	38	2808
1341607	N/A	N/A	12426	12441	CAGGGTGGTAACGGTG	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}G_{k}$	49	2729

Таблица 41

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	93	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	88	1526
1341165	608	623	N/A	N/A	ACAATATGGGATGAGG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}A_{ks}G_{es}G_{k}$	51	1579
1341170	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGTATTCC	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{d}{}_{s}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A$	36	1272

						$_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$		
1341174	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCAGACT	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	33	571
1341177	696	711	12114	12129	GACATGAGGTTTTGAT	$G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}T_{k}$	55	647
1341181	1078	1093	20893	20908	CTAGTGCCAAACCAAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}A_{es}T_{k}$	47	1276
1341185	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCCAAAC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	62	1587
1341195	1180	1195	20995	21010	GTTTTTAAGAGGCATG	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}T_{es}G_{k}$	79	1199
1341197	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGTGCC	$G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	35	1899
1341201	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAACCTTCC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	51	30
1341206	1256	1271	21071	21086	GCTTTTGTCCACCTTT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$	75	1744
1341207	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTTGTCCA	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$	26	109

						$G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$		
1341210	1326	1341	21141	21156	ATGCTACTTGAACAGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}G_{es}T_{k}$	54	967
1341212	1322	1337	21137	21152	TACTTGAACAGTCTTA	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}A_{k}$	60	656
1341219	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTTAAACC	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	34	344
1341225	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAGATTG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}G_{k}$	41	267
1341231	1354	1369	21169	21184	ATATTCTGTGGCATGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}G_{k}$	43	968
1341233	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCTGTGGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	69	1280
1341238	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATGGCTACA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	33	657
1341240	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTTAGCT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	62	813
1341243	1389	1404	21204	21219	TCTCTTAGCTGTGCAC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}$	36	346

						C_k		
1341246	1367	1382	21182	21197	TGTGTTCTTGTTGATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}A_k$	64	1591
1341251	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAGGTTGAG	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}G_k$	28	425
1341257	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGCTGCC	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_k$	2	1670
1341259	1422	1437	21237	21252	CAGGTTGAGATAAAGC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_k$	53	1982
1341260	1491	1506	21306	21321	ACCGTTTTGGGCTAAT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}T_k$	76	1438
1341261	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTTTGGGC	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_k$	26	1749
1341268	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGGGAAATC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_k$	59	1048
1341273	1499	1514	21314	21329	AGAGTTGCACCGTTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}T_k$	80	34
1341279	1600	1615	21415	21430	GTATCTTATAAGACTA	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_k$	61	1595
1341285	1624	1639	21439	21454	ATAGAGTCGGTCACCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_k$	56	584

1341288	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCACCTTTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	55	272
1341298	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGGGACCAA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{k}$	67	195
1341299	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAGTCGGTC	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	68	895
1341306	1721	1736	21536	21551	ATTGTCTAAACATCTC	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	62	585
1341308	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAGCTTTA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}A_{k}$	79	1442
1341312	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGTAATAG	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}G_{k}$	21	897
1341317	1780	1795	21595	21610	CTTATGTAATAGCCAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	61	664
1341320	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGTGGGAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}G_{ks}A_{es}G_{k}$	20	976
1341324	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGTCCATGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	70	354
1341330	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATATACATC	$^{m}C_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}T_{es}{}^{m}C$	29	2788

						k		
1341331	N/A	N/A	9516	9531	ACACTAATATTGAGGC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	55	1928
1341336	2353	2368	22168	22183	ATAACTACAAGAGGTT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$	46	1133
1341340	N/A	N/A	11546	11561	TCTTGACAATGGTTGC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{d}{}_{s}G_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	37	2199
1341341	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAAGCTGAG	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}G_{k}$	52	2155
1341349	N/A	N/A	9603	9618	CACATATGTGAAGAGC	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{d}{}_{s}A_{ks}G_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	53	760
1341352	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAATGCCA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{d}{}_{s}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	30	2485
1341355	N/A	N/A	14918	14933	TAATACATTAGCAAGC	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{d}{}_{s}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	34	2266
1341356	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGATCAAAT	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{d}{}_{s}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}T_{k}$	34	2345
1341359	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATTGAGT	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{k}{}_{s}G_{es}A_{ks}G_{es}T_{k}$	65	73
1341362	N/A	N/A	16384	16399	AATCCCAACCAAACTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	17	2755

1341367	N/A	N/A	16129	16144	TCCATAATAATAGCTC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	41	546
1341369	N/A	N/A	16223	16238	CTTTTTATAGACTGGG	${}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}G_{k}$	37	857
1341372	N/A	N/A	18097	18112	GAAATTGATACACCAA	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{k}$	68	315
1341373	N/A	N/A	17990	18005	TTAGTATAGTTATCTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	33	2366
1341383	N/A	N/A	18697	18712	CAAAAGACTTTGAGAC	${}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	32	2186
1341386	N/A	N/A	19910	19925	CATCTTAAGATACCCA	${}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	59	475
1341394	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAGTAA	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}A_{es}A_{k}$	55	1489
1341395	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCTAGC	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	30	1488
1341397	N/A	N/A	20192	20207	GCAGTTATTAGAAGTC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	68	398
1341402	N/A	N/A	12799	12814	GCTGTAAGAGTCAGTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}A_{k}$	42	693

1341404	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCACCTTGAC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	33	2284
1341408	N/A	N/A	20486	20501	AACTTCATAGTGGACT	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	68	2555
1341416	N/A	N/A	13956	13971	TACCTCTAAGTTAGCC	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	20	2249
1341429	N/A	N/A	14192	14207	TGATTGAGTTCTCCAC	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	32	2116
1341535	1074	1089	20889	20904	TGCCAAACCAATGTTT	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$	61	2673
1341539	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTCCCTGT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	36	1823
1341549	1330	1345	21145	21160	TGGAATGCTACTTGAA	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}A_{k}$	68	2203
1341556	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAATGCTA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{k}$	49	1668
1341570	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCAAGGATA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}A_{k}$	56	1830

1341572	1616	1631	21431	21446	GGTCACCTTTCATAAT	$G_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}T_{k}$	52	1985
1341579	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTACAGTTCC	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	57	1987
1341581	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTCTGGGA	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}G_{es}A_{k}$	29	2259
1341582	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTGATGTA	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}A_{k}$	56	1521
1341584	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCCAGTACA	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	45	352
1341592	N/A	N/A	11578	11593	GTTATTCTCTTGACAA	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{k}$	27	2575
1341602	N/A	N/A	16292	16307	TTAGTTAGAATAGTCT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	53	1714
1341617	N/A	N/A	17995	18010	TGAAGTTAGTATAGTT	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$	46	1405

Таблица 42

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1,**	**SEQ ID NO: 1,**	**SEQ ID NO: 2,**	**SEQ ID NO: 2,**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**

	стартовый сайт	**стоп-сайт**	**стартовый сайт**	**стоп-сайт**				
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	84	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	83	1526
1340984	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTTTTGG	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{e}$	43	1905
1340987	1489	1504	21304	21319	CGTTTTGGGCTAATGA	${}^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{e}$	52	1282
1340990	1618	1633	21433	21448	TCGGTCACCTTTCATA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{e}$	72	116
1340997	1622	1637	21437	21452	AGAGTCGGTCACCTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{e}$	66	428
1341001	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGGTCAC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	48	740
1341005	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAGTCGG	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{e}$	58	1051
1341018	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACCAAGG	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{e}$	53	37
1341019	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGGGACC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}$	48	2129

						$G_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$		
1341026	1768	1783	21583	21598	CCAGTACAGTTCCTTT	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{e}$	76	1753
1341029	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTTTAAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{e}$	50	1286
1341031	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGTAGTG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{e}$	61	1288
1341036	1778	1793	21593	21608	TATGTAATAGCCAGTA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{e}$	82	508
1341038	1782	1797	21597	21612	TTCTTATGTAATAGCC	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	73	819
1341047	2247	2262	22062	22077	ATAGTCCATGCAAAAG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{e}$	29	2436
1341058	N/A	N/A	9330	9345	CCTATATACATCCAAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{e}$	63	1771
1341063	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCCAAAC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	62	1587
1341064	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATTGTGAA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{e}$	52	2361
1341067	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGGTTGA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{e}$	61	2440
134106	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAGA	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$	45	2760

9					GTT	$G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{d}{}_{s}A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$		
1341070	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATTGAGT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$	51	73
1341073	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAATGCCA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	6	2485
1341079	N/A	N/A	14918	14933	TAATACATTAGCAAGC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{d}{}_{s}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	35	2266
1341082	N/A	N/A	16380	16395	CCAACCAAACTTCCAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	47	2539
1341083	1078	1093	20893	20908	CTAGTGCCAAACCAAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{d}{}_{s}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{e}$	61	1276
1341085	N/A	N/A	16287	16302	TAGAATAGTCTTCAGC	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	50	1403
1341090	N/A	N/A	18697	18712	CAAAAGACTTTGAGAC	$^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	13	2186
1341095	N/A	N/A	18099	18114	CTGAAATTGATACACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{d}{}_{s}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	75	393
1341098	N/A	N/A	17992	18007	AGTTAGTATAGTTATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	47	1249
1341107	N/A	N/A	19907	19922	CTTAAGATACCCAGGT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{d}{}_{s}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}$	45	241

						$^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{e}$		
1341108	N/A	N/A	19911	19926	GCATCTTAAGATACCC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	84	553
1341110	N/A	N/A	20383	20398	GTAATCACAAGTAAGG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{e}$	56	1411
1341116	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAGAAG	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{e}$	10	2123
1341122	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGTGCC	$G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	49	1899
1341123	N/A	N/A	12801	12816	AGGCTGTAAGAGTCAG	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	49	2809
1341125	N/A	N/A	12503	12518	TTGCAGAAATTCACCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	29	2528
1341134	N/A	N/A	13954	13969	CCTCTAAGTTAGCCCC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	16	1084
1341136	N/A	N/A	14168	14183	ATAGCAAGCCAACAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{e}$	30	2633
1341144	1258	1273	21073	21088	TAGCTTTTGTCCACCT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	65	1900
1341146	1200	1215	21015	21030	ATGTTTATGTAAGCAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	73	2622

1341148	N/A	N/A	14192	14207	TGATTGAGTTCTCCAC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	30	2116
1341149	606	621	10492	10507	AATATGGGATGAGGTA	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{e}$	47	1424
1341155	1312	1327	21127	21142	GTCTTAAACCTTCCCT	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	50	1901
1341157	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAACCTT	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{e}$	57	188
1341161	1322	1337	21137	21152	TACTTGAACAGTCTTA	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{e}$	65	656
1341162	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCTACTT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{e}$	59	1435
1341169	1326	1341	21141	21156	ATGCTACTTGAACAGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$	50	967
1341220	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGATTGGA	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{e}$	65	111
1341283	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTGGCAT	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{e}$	74	1124
1341309	1352	1367	21167	21182	ATTCTGTGGCATGGCT	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	68	2328
1341366	1364	1379	21179	21194	GTTCTTGTTGATATTC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$	69	1436

						$A_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$		
1341420	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGCTGCC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	43	1670
1341422	1389	1404	21204	21219	TCTCTTAGCTGTGCAC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	69	346
1341423	1422	1437	21237	21252	CAGGTTGAGATAAAGC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	63	1982
1341430	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGGGCTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	45	1593
1341438	1504	1519	21319	21334	AGAATAGAGTTGCACC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	58	426
1341440	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCTTTCA	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	55	659
1341443	1614	1629	21429	21444	TCACCTTTCATAATGT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{e}$	41	2109
1341444	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCATCTA	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	39	1038
1341445	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATATGGGA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{e}$	36	1969
1341452	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCTCTGG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{e}$	49	429
134145	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTAC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$	64	196

3					AGT	$^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$		
1341459	1074	1089	20889	20904	TGCCAAACCAATGTTT	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{e}$	43	2673
1341461	N/A	N/A	9511	9526	AATATTGAGGCACTGG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{e}$	36	1538
1341462	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCTGGTA	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{e}$	56	527
1341464	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGATAGTC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	45	744
1341465	2186	2201	22001	22016	GATGTAGTGGGAGTCG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{e}$	42	743
1341470	N/A	N/A	12416	12431	ACGGTGATCAAATGTA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{e}$	41	2205
1341472	N/A	N/A	12426	12441	CAGGGTGGTAACGGTG	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{e}$	39	2729
1341478	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGTATAG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{e}$	13	1560
1341480	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAATAAT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{e}$	15	2049
1341486	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCTATTG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{e}$	3	2410

1341494	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTTAAGAT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{e}$	34	2256
1341496	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCTTCTC	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	68	937
1341499	N/A	N/A	20489	20504	CATAACTTCATAGTGG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{e}$	16	866
1341501	N/A	N/A	20109	20124	AAGACATTCTAGCCTG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{e}$	40	2744
1341506	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCAAGACA	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	44	2409
1341517	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTCATTAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{e}$	22	2351

Таблица 43

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	88	121

1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	84	1526
1340982	1490	1505	21305	21320	CCGTTTTGGGCTAATG	${}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{e}$	69	1360
1340988	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTGGGCT	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	43	1671
1340993	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTTTCAT	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{e}$	68	194
1340994	1598	1613	21413	21428	ATCTTATAAGACTATA	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{e}$	53	2661
1341006	1627	1642	21442	21457	AAAATAGAGTCGGTCA	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	65	817
1341008	808	823	15689	15704	TTGGTAAGTATTCCAT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{e}$	28	2750
1341009	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCACCTT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}{}_{s}T_{e}$	59	506
1341012	1719	1734	21534	21549	TGTCTAAACATCTCTG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{e}$	69	507

1341014	1711	1726	21526	21541	CATCTCTGGGACCAAG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{e}$	42	117
1341016	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTGGGAC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	32	351
1341020	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTCGAAA	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{e}$	53	263
1341025	1775	1790	21590	21605	GTAATAGCCAGTACAG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	62	274
1341027	1751	1766	21566	21581	CCTGTGTTAGCTTTAA	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{e}$	66	1364
1341028	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGTTCCT	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	59	1909
1341032	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGCCAGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$	77	586
1341035	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGGAGTC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	77	820
1341037	1783	1798	21598	21613	TTTCTTATGTAATAGC	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	60	2128

1341041	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAACCAA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	70	1354
1341046	2250	2265	22065	22080	AGGATAGTCCATGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	61	2690
1341050	N/A	N/A	9332	9347	ATCCTATATACATCCA	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	75	1927
1341052	N/A	N/A	9966	9981	TAGTGTAAGCTGAGAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{e}$	82	1852
1341054	N/A	N/A	9601	9616	CATATGTGAAGAGCTG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{e}$	50	683
1341055	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAGGCAC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	62	1772
1341061	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGATCAAAT	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{e}$	32	2345
1341062	N/A	N/A	11548	11563	TCTCTTGACAATGGTT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	84	1389
			11573	11588			100	
1341080	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTCTTCA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	71	1481
134108	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAACT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A$	24	2026

7					TCC	$_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$		
1341088	N/A	N/A	16127	16142	CATAATAATAGCTCTA	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	55	2511
1341093	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCCAAA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}{}_{s}A_{e}$	56	1665
1341097	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTATCTTC	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	28	1093
1341099	N/A	N/A	17994	18009	GAAGTTAGTATAGTTA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{e}$	75	1327
1341100	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATACCCAGG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}{}_{s}G_{e}$	48	319
1341105	N/A	N/A	19912	19927	TGCATCTTAAGATACC	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	37	2050
1341113	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAGTAA	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{e}$	65	1489
1341114	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCTAGC	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	52	1488

1341119	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGCTAGTG	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{e}$	50	28
1341127	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACTTCAT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{e}$	54	633
1341130	N/A	N/A	13956	13971	TACCTCTAAGTTAGCC	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	30	2249
1341132	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTTCTCC	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	52	2020
1341133	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGCCAACA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}{}_{s}A_{e}$	30	1708
1341141	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGTCCACC	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{d}{}_{s}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	67	1978
1341147	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATGTAAGC	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	71	1511
1341152	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAAACCT	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}{}_{s}T_{e}$	64	266
1341159	1313	1328	21128	21143	AGTCTTAAACCTTCCC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$	61	1979

						$^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$		
1341163	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGAACAG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	50	1045
1341168	1323	1338	21138	21153	CTACTTGAACAGTCTT	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{e}$	71	734
1341205	1335	1350	21150	21165	CAGATTGGAATGCTAC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	61	1590
1341216	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAGATTG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{e}$	67	267
1341223	696	711	12114	12129	GACATGAGGTTTTGAT	$G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{e}$	55	647
1341244	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCATGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	74	890
1341335	1357	1372	21172	21187	TTGATATTCTGTGGCA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	76	1202
1341353	1366	1381	21181	21196	GTGTTCTTGTTGATAT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{e}$	66	1514
134141	1391	1406	21206	21221	GATCTCTTAGCTG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}$	70	502

3					TGC	$^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}$ $^{m}C_{e}$		
1341424	794	809	15675	15690	ATCTATCAGACTTCTT	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}$ T_{e}	51	2728
1341425	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGATAAAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{d}$ $_{s}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}G$ $_{e}$	51	33
1341433	1464	1479	21279	21294	AGGCTAGGGAAATCTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}$ T_{e}	55	892
1341434	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAGCTGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G$ $_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	59	1748
1341439	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCATAATG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{d}$ $_{s}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{d}$ $_{s}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}$ G_{e}	21	1907
1341442	1498	1513	21313	21328	GAGTTGCACCGTTTTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G$ $_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{e}$	62	1983
1341448	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGGATATA	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^{m}$ $C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}A$ $_{e}$	55	1674
1341458	2194	2209	22009	22024	TTAGTCTTGATGTAGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}$ $C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{d}$ $_{s}G_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$	61	1366

1341463	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGTTATT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{e}$	58	899
1341468	N/A	N/A	14204	14219	CAGATTATTATGTGAT	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{e}$	38	2723
1341471	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAATGTT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	56	1042
1341473	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGAATTGT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{e}$	28	1156
1341475	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTGCCAC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	45	1233
1341485	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGTAGGA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{e}$	55	2808
1341487	N/A	N/A	15491	15506	TTAATGCCACCCTACC	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	20	2304
1341489	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAATGCAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	58	2370
1341490	N/A	N/A	19916	19931	GGAGTGCATCTTAAGA	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{e}$	40	2810
134149	N/A	N/A	19904	19919	AAGATACCCAGG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A$	69	2712

1					TTGC	${}_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$		
1341497	N/A	N/A	18690	18705	CTTTGAGACTCTTGTT	${}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	57	2583
1341502	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTCAGCCC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	32	164
1341504	N/A	N/A	20197	20212	ACATTGCAGTTATTAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{e}$	52	2309
1341512	N/A	N/A	12794	12809	AAGAGTCAGTATCCTC	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	67	2572
1341514	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTGACTAA	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{e}$	16	2144
1341515	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTAAGAGT	${}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$	21	2240

Таблица 44

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	79	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	83	1526
1340981	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTTTGGGC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	50	1749
1340983	1499	1514	21314	21329	AGAGTTGCACCGTTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{e}$	78	34
1340991	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGTATTCC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	48	1272
1340995	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCACCTTTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	75	272
1340998	1600	1615	21415	21430	GTATCTTATAAGACTA	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	72	1595
1341000	1624	1639	21439	21454	ATAGAGTCGGTCACCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	67	584

1341002	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGGGACCAA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	65	195
1341004	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAGTCGGTC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	74	895
1341011	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAGCTTTA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{e}$	75	1442
1341013	1721	1736	21536	21551	ATTGTCTAAACATCTC	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	71	585
1341017	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTGATTCGA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}A_{e}$	52	419
1341030	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGTAATAG	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{e}$	44	897
1341033	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGTGGGAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{e}$	62	976
1341039	1780	1795	21595	21610	CTTATGTAATAGCCAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	70	664
1341042	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATATACATC	$^{m}C_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	29	2788
1341043	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGTCCATGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	78	354

1341044	2353	2368	22168	22183	ATAACTACAAGAGGTT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	67	1133
1341053	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAAGCTGAG	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{e}$	71	2155
1341056	N/A	N/A	9516	9531	ACACTAATATTGAGGC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	68	1928
1341057	N/A	N/A	9603	9618	CACATATGTGAAGAGC	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	74	760
1341060	N/A	N/A	12421	12436	TGGTAACGGTGATCAA	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	35	67
1341068	N/A	N/A	11546	11561	TCTTGACAATGGTTGC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	77	2199
1341071	N/A	N/A	15494	15509	GCATTAATGCCACCCT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	51	1012
1341075	608	623	N/A	N/A	ACAATATGGGATGAGG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{e}$	76	1579
1341076	N/A	N/A	14914	14929	ACATTAGCAAGCTAAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{e}$	41	2065
1341077	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCCAAACCA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	73	1432

1341081	N/A	N/A	16223	16238	CTTTTTATAGACTGGG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_{e}$	44	857
1341084	N/A	N/A	16384	16399	AATCCCAACCAAACTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{e}$	13	2755
1341089	N/A	N/A	16129	16144	TCCATAATAATAGCTC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	66	546
1341092	N/A	N/A	18095	18110	AATTGATACACCAATG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{e}$	53	2525
1341096	N/A	N/A	17990	18005	TTAGTATAGTTATCTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{e}$	45	2366
1341101	N/A	N/A	19909	19924	ATCTTAAGATACCCAG	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	71	397
1341102	N/A	N/A	18693	18708	AGACTTTGAGACTCTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{e}$	41	2804
1341103	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAAGATAC	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	29	2806
1341115	N/A	N/A	20190	20205	AGTTATTAGAAGTCAG	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	56	2746
1341118	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGACATTCTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	84	1565

1341120	1084	1099	20899	20914	CTGCTGCTAGTGCCAA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	66	1743
1341121	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCACCTTGAC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	7	2284
1341126	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGGACTTC	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	57	711
1341131	N/A	N/A	14196	14211	TATGTGATTGAGTTCT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	43	2367
1341137	N/A	N/A	12797	12812	TGTAAGAGTCAGTATC	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	46	2652
1341138	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCAAGCCAA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	33	1864
1341143	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTTGTCCA	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	58	109
1341145	1256	1271	21071	21086	GCTTTTGTCCACCTTT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{e}$	81	1744
1341150	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTTAAACC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	61	344

1341154	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAACCTTCC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	74	30
1341160	698	713	12116	12131	GAGACATGAGGTTTTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{e}$	61	725
1341166	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAACAGTCT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	60	811
1341184	1329	1344	21144	21159	GGAATGCTACTTGAAC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	68	1201
1341194	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGGAATGCT	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	66	1746
1341266	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATGGCTACA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	58	657
1341295	1354	1369	21169	21184	ATATTCTGTGGCATGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{e}$	58	968
1341318	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCTGTGGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	73	1280
1341392	1367	1382	21182	21197	TGTGTTCTTGTTGATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{e}$	65	1591
1341400	796	811	15677	15692	CCATCTATCAGACTTC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	60	415

1341421	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATAAAGCTG	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{e}$	67	1826
1341426	1393	1408	21208	21223	TTGATCTCTTAGCTGT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{e}$	64	658
1341431	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAGGTTGAG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{e}$	71	425
1341432	1491	1506	21306	21321	ACCGTTTTGGGCTAAT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{e}$	73	1438
1341435	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGGGAAATC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	68	1048
1341441	1616	1631	21431	21446	GGTCACCTTTCATAAT	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{e}$	49	1985
1341449	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTACAGTTCC	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	58	1987
1341451	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCCAGTACA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	34	352
1341456	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCAAGGATA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{e}$	57	1830
1341457	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTCTGGGA	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{e}$	57	2259

1341466	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTGATGTA	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{e}$	48	1521
1341474	N/A	N/A	11578	11593	GTTATTCTCTTGACAA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	35	2575
1341482	N/A	N/A	16292	16307	TTAGTTAGAATAGTCT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	67	1714
1341488	N/A	N/A	19905	19920	TAAGATACCCAGGTTG	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{e}$	58	2790
1341492	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAACCAATGT	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{e}$	60	1120
1341495	N/A	N/A	17995	18010	TGAAGTTAGTATAGTT	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	70	1405
1341498	N/A	N/A	19999	20014	CAGTTTTCCTCATGAT	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{e}$	65	2331
1341500	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAGGTAAAG	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{e}$	55	2448
1341503	N/A	N/A	20388	20403	CTATAGTAATCACAAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{e}$	53	1644
1341510	1091	1106	20906	20921	CGTTTGACTGCTGCTA	$^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	75	264

1341513	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTAAGTTA	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{e}$	41	2363
1341516	N/A	N/A	13949	13964	AAGTTAGCCCCCAGGA	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{e}$	23	2811

Таблица 45

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	79	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	80	1526
1340980	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGGGATGA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{e}$	52	1735
1340985	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGGCTAA	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{e}$	71	1516
1340986	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCACCGTT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	71	192

1340989	812	827	15693	15708	CTTATTGGTAAGTATT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{e}$	24	1350
1340992	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCACCTTTC	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	74	350
1340996	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATAAGAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	24	1751
1340999	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTCATAA	$^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{e}$	67	36
1341003	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGGTCACC	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	58	662
1341007	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAGTCGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{e}$	71	973
1341010	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCAAGGAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{e}$	62	1908
1341015	1713	1728	21528	21543	AACATCTCTGGGACCA	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	61	273
1341021	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTACAGTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	61	118

1341022	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATAGCCA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	76	742
1341023	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCTTTTC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	59	1597
1341024	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCCAGTAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{e}$	63	430
1341034	2191	2206	22006	22021	GTCTTGATGTAGTGGG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_{e}$	70	1132
1341040	1081	1096	20896	20911	CTGCTAGTGCCAAACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	67	1510
1341045	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAGTCCAT	$^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{e}$	64	510
1341048	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAAAAGCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	80	120
1341049	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAAGAGG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{e}$	43	1289
1341051	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAACCAATG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{e}$	61	1198

1341059	N/A	N/A	9518	9533	CTACACTAATATTGAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{e}$	10	59
1341065	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGTGAACG	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{e}$	56	844
1341066	N/A	N/A	12423	12438	GGTGGTAACGGTGATC	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	47	2591
1341072	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGCCACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	40	1168
1341074	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGAGTTC	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	30	2431
1341078	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCAAGCTA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	48	309
1341086	N/A	N/A	16131	16146	GCTCCATAATAATAGC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	8	2665
1341091	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTTATCT	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	71	1171
1341094	N/A	N/A	18097	18112	GAAATTGATACACCAA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{e}$	64	315
1341104	N/A	N/A	19910	19925	CATCTTAAGATACCCA	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{d}$	76	475

						$_{s}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$		
1341106	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGAGACTC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{d}{}_{s}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	67	1250
1341109	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGTGCCA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	57	1821
1341111	N/A	N/A	20116	20131	CAGCATCAAGACATTC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{d}{}_{s}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	70	2191
1341112	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTAAGGTA	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{d}{}_{s}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{e}$	63	1333
1341117	N/A	N/A	20192	20207	GCAGTTATTAGAAGTC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{d}{}_{s}A_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	67	398
1341124	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCACCTTG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{e}$	62	1002
1341128	N/A	N/A	20486	20501	AACTTCATAGTGGACT	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	70	2555
1341129	N/A	N/A	20422	20437	ACAGTAAAATTATGCC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{d}{}_{s}A_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{e}$	62	477
1341135	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGCCCCCA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}$	0	928

						$C_{ks}A_e$		
1341139	N/A	N/A	12799	12814	GCTGTAAGAGTCAGTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_e$	52	693
1341140	1180	1195	20995	21010	GTTTTTAAGAGGCATG	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}G_e$	78	1199
1341142	1257	1272	21072	21087	AGCTTTTGTCCACCTT	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_e$	69	1822
1341151	1315	1330	21130	21145	ACAGTCTTAAACCTTC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_e$	73	110
1341153	1325	1340	21140	21155	TGCTACTTGAACAGTC	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_e$	68	889
1341156	1311	1326	21126	21141	TCTTAAACCTTCCCTG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_e$	38	2160
1341158	700	715	12118	12133	CAGAGACATGAGGTTT	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_e$	45	2319
1341167	1321	1336	21136	21151	ACTTGAACAGTCTTAA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_e$	60	578
1341173	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTACTTGA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_e$	56	1279

1341232	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATTGGAAT	$G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{e}$	28	1980
1341255	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATGGCTA	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{e}$	59	812
1341271	1355	1370	21170	21185	GATATTCTGTGGCATG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{d}{}_{s}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{e}$	71	1046
1341321	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCTGTGG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{d}{}_{s}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{e}$	64	1358
1341323	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCAGACT	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	43	571
1341427	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTTAGCT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	59	813
1341428	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGCACTC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{e}$	52	190
1341436	1421	1436	21236	21251	AGGTTGAGATAAAGCT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{d}{}_{s}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{e}$	71	1904
1341437	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCAGGTTG	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{d}{}_{s}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{e}$	74	581
1341446	1488	1503	21303	21318	GTTTTGGGCTAATGAA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}$	47	1204

						$A_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_e$		
1341447	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTTTGGG	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_e$	45	1827
1341450	1726	1741	21541	21556	CTAAAATTGTCTAAAC	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_e$	7	2590
1341454	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATTGATT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_e$	56	2463
1341455	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTCTGGG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_e$	42	2287
1341460	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTATATAC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_e$	11	2812
1341467	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAGTCGGA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ks}A_e$	53	587
1341469	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTAAGCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_e$	40	2346
1341476	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTGATAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_e$	38	1700
1341477	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAGTTCTA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_e$	48	2499
1341479	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTTCTCA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}$	59	2295

						$T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$		
1341481	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGTATAGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$	61	1483
1341483	N/A	N/A	16282	16297	TAGTCTTCAGCAAAGT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{e}$	36	2632
1341484	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACTTCCAGCAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{e}$	36	1948
1341493	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTAAGATA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{e}$	12	2130
1341505	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCCAGGTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{e}$	51	163
1341507	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATCAGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{e}$	51	2651
1341509	N/A	N/A	14165	14180	GCAAGCCAACAGAGAG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{e}$	38	2556
1341511	N/A	N/A	14175	14190	GCCTTGAATAGCAAGC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	38	2063

Таблица 46

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	79	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	87	1526
1341648	1251	1266	21066	21081	TGTCCACCTTTAAATG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{k}$	17	1666
1341654	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAAACCT	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	75	266
1341658	1313	1328	21128	21143	AGTCUTAAACCTTCCC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	52	2813
1341661	1321	1336	21136	21151	ACTTGAACAGTCTTAA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	29	578
1341663	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCCTGTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}C_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{k}$	46	1745

1341668	1335	1350	21150	21165	CAGAUTGGAATGCTAC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	70	2814
1341672	1329	1344	21144	21159	GGAAUGCTACTTGAAC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	62	2815
1341677	1325	1340	21140	21155	TGCTACTTGAACAGTC	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	65	889
1341685	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGATTGGA	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}C_{ys}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	44	111
1341691	1357	1372	21172	21187	TTGAUATTCTGTGGCA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	60	2816
1341692	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGCTACAG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	5	579
1341697	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCATGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	55	890
1341698	1366	1381	21181	21196	GTGTUCTTGTTGATAT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{k}$	52	2817
1341702	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTTAGCTG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{k}$	32	736
1341703	1388	1403	21203	21218	CTCTUAGCTGTGCACT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	67	2818

1341713	1421	1436	21236	21251	AGGTUGAGATAAAGCT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	58	2819
1341716	696	711	12114	12129	GACAUGAGGTTTTGAT	$G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{k}$	34	2820
1341719	1416	1431	21231	21246	GAGAUAAAGCTGCCTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{k}$	39	2821
1341726	1426	1441	21241	21256	TGTCCAGGTTGAGATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{k}$	41	191
1341727	1464	1479	21279	21294	AGGCUAGGGAAATCTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	41	2822
1341729	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTGGGCT	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}C_{ys}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	55	1671
1341734	1490	1505	21305	21320	CCGTUTTGGGCTAATG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{k}$	51	2823
1341739	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCACCTT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	55	506
1341743	1598	1613	21413	21428	ATCTUATAAGACTATA	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{k}$	35	2824
1341745	1498	1513	21313	21328	GAGTUGCACCGTTTTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{k}$	63	2825

1341753	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCATAATG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}C_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{k}$	40	1907
1341755	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTTTCAT	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}G_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	66	194
1341758	1627	1642	21442	21457	AAAAUAGAGTCGGTCA	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	62	2826
1341759	1711	1726	21526	21541	CATCUCTGGGACCAAG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	42	2827
1341763	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTGGGAC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	49	351
1341774	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGGATATA	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{k}$	51	1674
1341777	796	811	15677	15692	CCATCTATCAGACTTC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	56	415
1341780	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGTTCCT	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	65	1909
1341785	1751	1766	21566	21581	CCTGUGTTAGCTTTAA	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	28	2828

1341786	1719	1734	21534	21549	TGTCUAAACATCTCTG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{k}$	44	2829
1341788	1783	1798	21598	21613	TTTCUTATGTAATAGC	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	50	2830
1341793	1775	1790	21590	21605	GTAAUAGCCAGTACAG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	62	2831
1341796	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGCCAGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	56	586
1341800	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGGAGTC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	43	820
1341805	2194	2209	22009	22024	TTAGUCTTGATGTAGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	50	2832
1341809	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGTTATT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}C_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{k}$	29	899
1341810	2250	2265	22065	22080	AGGAUAGTCCATGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	55	2833
1341822	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAGGCAC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	42	1772
1341825	N/A	N/A	9332	9347	ATCCUATATACATCCA	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	64	2834

1341828	N/A	N/A	9601	9616	CATAUGTGAAGAGCTG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{k}$	39	2835
1341831	N/A	N/A	11578	11593	GTTAUTCTCTTGACAA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	29	2836
1341833	N/A	N/A	9966	9981	TAGTGTAAGCTGAGAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{k}$	31	1852
1341836	808	823	15689	15704	TTGGUAAGTATTCCAT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	13	2837
1341839	N/A	N/A	11546	11561	TCTTGACAATGGTTGC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	67	2199
1341850	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGAGTTC	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	35	2431
1341856	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGATCAAAT	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}C_{ys}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{k}$	21	2345
1341863	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGCCACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	52	1168
1341864	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTCGAAA	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{k}$	37	263
1341867	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCAAGCTA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	36	309

1341871	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTCTTCA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	42	1481
1341873	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGTAGGA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	30	2808
1341876	N/A	N/A	16127	16142	CATAATAATAGCTCTA	${}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	33	2511
1341878	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAACTTCC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	43	2026
1341885	N/A	N/A	17994	18009	GAAGUTAGTATAGTTA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{k}$	43	2838
1341892	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCCAAA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{k}$	50	1665
1341893	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTATCTTC	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	13	1093
1341898	N/A	N/A	19912	19927	TGCAUCTTAAGATACC	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	51	2839
1341903	N/A	N/A	18690	18705	CTTTGAGACTCTTGTT	${}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	15	2583
1341905	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAATGCAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	38	2370

1341910	N/A	N/A	19904	19919	AAGAUACCCAGGTTGC	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	37	2840
1341913	608	623	N/A	N/A	ACAAUATGGGATGAGG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	70	2841
1341916	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATACCCAGG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	51	319
1341918	N/A	N/A	19916	19931	GGAGUGCATCTTAAGA	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{k}$	32	2842
1341920	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCTAGC	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	37	1488
1341927	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAACCAA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	65	1354
1341929	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAGTAA	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	38	1489
1341931	N/A	N/A	20197	20212	ACATUGCAGTTATTAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{k}$	26	2843
1341936	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTCAGCCC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	29	164

1341940	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACTTCAT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	44	633
1341946	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAATGTT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	30	1042
1341951	N/A	N/A	12801	12816	AGGCUGTAAGAGTCAG	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	52	2844
1341955	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTGACTAA	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}C_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	0	2144

Таблица 47

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	86	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	87	1526
1341649	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAACCTTCC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	59	30

1341652	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTTAAACC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}C_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	57	344
1341655	1256	1271	21071	21086	GCTTUTGTCCACCTTT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	75	2845
1341666	1309	1324	21124	21139	TTAAACCTTCCCTGTG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{k}$	23	2807
1341669	1326	1341	21141	21156	ATGCUACTTGAACAGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	46	2846
1341671	1330	1345	21145	21160	TGGAATGCTACTTGAA	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{k}$	79	2203
1341673	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAATGCTA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	70	1668
1341674	1322	1337	21137	21152	TACTUGAACAGTCTTA	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{k}$	38	2847
1341686	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAGATTG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{k}$	76	267
1341689	1354	1369	21169	21184	ATATUCTGTGGCATGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$	63	2848
1341693	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCTGTGGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	68	1280

1341694	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATGGCTACA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	35	657
1341701	1389	1404	21204	21219	TCTCUTAGCTGTGCAC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	49	2849
1341706	1367	1382	21182	21197	TGTGUTCTTGTTGATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{k}$	41	2850
1341707	698	713	12116	12131	GAGACATGAGGTTTTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{k}$	61	725
1341708	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTTAGCT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	39	813
1341709	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGCTGCC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	51	1670
1341717	1422	1437	21237	21252	CAGGUTGAGATAAAGC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	55	2851
1341722	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGGGAAATC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	48	1048
1341723	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAGGTTGAG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{k}$	48	425
1341733	1491	1506	21306	21321	ACCGUTTTGGGCTAAT	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{k}$	65	2852

1341737	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTTTGGGC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	50	1749
1341740	1499	1514	21314	21329	AGAGUTGCACCGTTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	68	2853
1341741	1624	1639	21439	21454	ATAGAGTCGGTCACCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	50	584
1341742	1600	1615	21415	21430	GTATCTTATAAGACTA	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	79	1595
1341751	1616	1631	21431	21446	GGTCACCTTTCATAAT	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{k}$	48	1985
1341756	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCAGACT	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	38	571
1341757	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCACCTTTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ys}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	61	272
1341760	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGGGACCAA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	68	195
1341765	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAGTCGGTC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	52	895
1341770	1721	1736	21536	21551	ATTGUCTAAACATCTC	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	73	2854

1341771	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTCTGGGA	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	32	2259
1341776	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCAAGGATA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ys}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{k}$	31	1830
1341779	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAGCTTTA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{k}$	72	1442
1341784	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTACAGTTCC	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	70	1987
1341791	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGTAATAG	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{k}$	25	897
1341795	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCCAGTACA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	40	352
1341797	1780	1795	21595	21610	CTTAUGTAATAGCCAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	75	2855
1341799	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTGATGTA	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{k}$	45	1521
1341804	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGTGGGAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{k}$	67	976
1341808	2353	2368	22168	22183	ATAACTACAAGAGGTT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}C_{ys}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	61	1133

1341813	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGTCCATGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	53	354
1341818	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGGGATGA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{k}$	50	1735
1341823	N/A	N/A	9516	9531	ACACUAATATTGAGGC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	43	2856
1341824	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGTATTCC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	41	1272
1341826	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATATACATC	$^{m}C_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}C_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	28	2788
1341835	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAAGCTGAG	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{k}$	68	2155
1341837	N/A	N/A	9603	9618	CACAUATGTGAAGAGC	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	65	2857
1341843	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTGATAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{k}$	42	1700
1341844	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGTGAACG	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{k}$	51	844
1341848	N/A	N/A	12421	12436	TGGTAACGGTGATCAA	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	41	67

1341854	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATTGAGT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	28	73
1341858	N/A	N/A	14918	14933	TAATACATTAGCAAGC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	26	2266
1341865	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTGATTCGA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{ks}A_{k}$	65	419
1341866	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAATGCCA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	32	2485
1341869	N/A	N/A	16129	16144	TCCAUAATAATAGCTC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	58	2858
1341872	N/A	N/A	16292	16307	TTAGUTAGAATAGTCT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	35	2859
1341875	N/A	N/A	16223	16238	CTTTUTATAGACTGGG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{k}$	34	2860
1341879	N/A	N/A	17990	18005	TTAGUATAGTTATCTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	22	2861
1341881	N/A	N/A	17995	18010	TGAAGTTAGTATAGTT	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	62	1405
1341884	N/A	N/A	16384	16399	AATCCCAACCAAACTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	7	2755

1341888	N/A	N/A	18095	18110	AATTGATACACCAATG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{k}$	40	2525
1341897	1084	1099	20899	20914	CTGCUGCTAGTGCCAA	${}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	66	2862
1341902	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAAGATAC	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	40	2806
1341906	N/A	N/A	18693	18708	AGACUTTGAGACTCTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	48	2863
1341909	N/A	N/A	19909	19924	ATCTUAAGATACCCAG	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	55	2864
1341911	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCCAAACCA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	80	1432
1341912	N/A	N/A	19905	19920	TAAGATACCCAGGTTG	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{k}$	11	2790
1341922	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGACATTCTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}C_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	51	1565
1341926	N/A	N/A	19999	20014	CAGTUTTCCTCATGAT	${}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{k}$	0	2865
1341932	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAACCAATGT	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}C_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{k}$	24	1120

1341933	N/A	N/A	20388	20403	CTATAGTAATCACAAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	37	1644
1341935	N/A	N/A	20190	20205	AGTTATTAGAAGTCAG	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	25	2746
1341938	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAGGTAAAG	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	43	2448
1341944	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGGACTTC	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	35	711
1341952	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTAAGAGT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	46	2240
1341956	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCACCTTGAC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	9	2284

Таблица 48

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	82	121

1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	86	1526
1341651	1315	1330	21130	21145	ACAGUCTTAAACCTTC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	81	2866
1341656	1257	1272	21072	21087	AGCTUTTGTCCACCTT	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	72	2867
1341657	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATATGGGA	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	45	1969
1341659	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGAACAG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}C_{ys}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	34	1045
1341662	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCTTAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	11	422
1341665	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTCCCTGT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{k}$	24	1823
1341675	1323	1338	21138	21153	CTACUTGAACAGTCTT	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	79	2868
1341679	1355	1370	21170	21185	GATAUTCTGTGGCATG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{k}$	60	2869

1341681	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGGAATGCT	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	60	1746
1341682	700	715	12118	12133	CAGAGACATGAGGTTT	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	61	2319
1341684	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTACTTGA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{k}$	65	1279
1341687	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTACAGAT	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{k}$	57	423
1341688	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCTGTGG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$	48	1358
1341695	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATGGCTA	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	65	812
1341700	1384	1399	21199	21214	TAGCUGTGCACTCATT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{k}$	60	2870
1341704	1391	1406	21206	21221	GATCUCTTAGCTGTGC	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	65	2871
1341710	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAGCTGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	51	1748

1341712	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGATAAAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	49	33
1341715	1398	1413	21213	21228	GAAACTTGATCTCTTA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{k}$	59	2717
1341720	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTTTGGG	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}C_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{k}$	38	1827
1341724	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCAGGTTG	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{k}$	63	581
1341730	1488	1503	21303	21318	GTTTUGGGCTAATGAA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{k}$	30	2872
1341732	801	816	15682	15697	GTATUCCATCTATCAG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	41	2873
1341735	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGGCTAA	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	82	1516
1341746	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCACCGTT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	59	192
1341747	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATAAGAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	3	1751

1341749	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCACCTTTC	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}C_{ys}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	55	350
1341750	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGGTCACC	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	57	662
1341752	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTCATAA	$^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}C_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	42	36
1341762	1713	1728	21528	21543	AACAUCTCTGGGACCA	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	64	2874
1341766	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAGTCGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{k}$	70	973
1341769	1726	1741	21541	21556	CTAAAATTGTCTAAAC	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	13	2590
1341772	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTCTGGG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{k}$	36	2287
1341775	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCAAGGAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ys}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{k}$	43	1908

1341778	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTACAGTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	66	118
1341782	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCTTTTC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}C_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	56	1597
1341790	791	806	15672	15687	TATCAGACTTCTTACG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{k}{}_{s}G_{k}$	27	103
1341794	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCCAGTAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	42	430
1341798	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATAGCCA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	64	742
1341802	2191	2206	22006	22021	GTCTUGATGTAGTGGG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{k}$	63	2875
1341803	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAGTCGGA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	50	587
1341811	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAAGAGG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	58	1289
1341812	812	827	15693	15708	CTTAUTGGTAAGTATT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{k}$	0	2876

1341814	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAGTCCAT	$^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	60	510
1341815	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAAAAGCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	73	120
1341819	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTATATAC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	9	2812
1341821	N/A	N/A	9518	9533	CTACACTAATATTGAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{k}$	29	59
1341829	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAGTTCTA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}C_{ys}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	27	2499
1341834	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTAAGCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	35	2346
1341838	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATTGATT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{k}$	19	2463
1341841	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGGTTGA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{k}$	56	2440
1341846	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATTGTGAA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}C_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{k}$	26	2361

1341849	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTTCTCC	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	34	2020
1341852	N/A	N/A	12423	12438	GGTGGTAACGGTGATC	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	35	2591
1341857	N/A	N/A	14204	14219	CAGAUTATTATGTGAT	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{k}$	32	2877
1341859	N/A	N/A	15491	15506	TTAAUGCCACCCTACC	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	8	2878
1341868	N/A	N/A	16282	16297	TAGTCTTCAGCAAAGT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	41	2632
1341874	N/A	N/A	16131	16146	GCTCCATAATAATAGC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	16	2665
1341880	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTTATCT	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	52	1171
1341883	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGTATAGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	38	1483
1341886	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACTTCCAGCAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	54	1948

1341891	N/A	N/A	18097	18112	GAAAUTGATACACCAA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	58	2879
1341894	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTTCTCA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	33	2295
1341899	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGAGACTC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	76	1250
1341901	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTAAGATA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{k}$	17	2130
1341904	1081	1096	20896	20911	CTGCUAGTGCCAAACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	67	2880
1341915	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCCAGGTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	30	163
1341917	N/A	N/A	19910	19925	CATCUTAAGATACCCA	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	56	2881
1341921	N/A	N/A	20116	20131	CAGCATCAAGACATTC	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	52	2191

1341925	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATCAGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	25	2651
1341934	N/A	N/A	20192	20207	GCAGUTATTAGAAGTC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	59	2882
1341937	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAACCAATG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{k}{}_{s}G_{k}$	55	1198
1341939	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGTGCCA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}C_{ys}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}{}_{s}A_{k}$	64	1821
1341943	N/A	N/A	20486	20501	AACTUCATAGTGGACT	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	38	2883
1341945	N/A	N/A	20422	20437	ACAGUAAAATTATGCC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	24	2884
1341947	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTAAGGTA	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{k}$	31	1333
1341954	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCACCTTG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{k}{}_{s}G_{k}$	54	1002

Таблица 49

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	86	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{s}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	82	1526
1341508	N/A	N/A	14189	14204	TTGAGTTCTCCACTGC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{s}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{e}$	26	2885
1341518	1251	1266	21066	21081	TGTCCACCTTTAAATG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{e}$	28	1666
1341519	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTCCCTGT	${}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{e}$	34	1823
1341520	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTTGAACA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{e}$	56	1123
1341521	1330	1345	21145	21160	TGGAATGCTACTTGAA	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}$	57	2203

						$C_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_e$		
1341522	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTCTTAAA	$^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_e$	43	500
1341523	1309	1324	21124	21139	TTAAACCTTCCCTGTG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_e$	18	2807
1341524	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCTTAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^mC_e$	35	422
1341525	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCTTTTGT	$G_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}T_e$	40	343
1341526	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCCTGTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}T_e$	23	1745
1341527	1175	1190	20990	21005	TAAGAGGCATGAAAGG	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}G_e$	36	2751
1341530	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTGATACC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	20	569
1341531	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAATGCTA	$A_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}A_e$	68	1668
1341557	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCTACAGA	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}$	38	501

						A_e		
1341561	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTACAGAT	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_e$	68	423
1341573	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGCTACAG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_e$	25	579
1341576	801	816	15682	15697	GTATTCCATCTATCAG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_e$	51	727
1341608	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTAAGATA	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}A_k$	27	2130
1341610	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTTAAGAT	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}T_k$	27	2256
1341611	N/A	N/A	18690	18705	CTTTGAGACTCTTGTT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}T_k$	42	2583
1341612	N/A	N/A	19904	19919	AAGATACCCAGGTTGC	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_k$	59	2712
1341613	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAATGCAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_k$	62	2370

1341618	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCCAGGTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$	48	163
1341619	N/A	N/A	20388	20403	CTATAGTAATCACAAG	${}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}A_{es}G_{k}$	36	1644
1341620	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTCAGCCC	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	36	164
1341621	N/A	N/A	20109	20124	AAGACATTCTAGCCTG	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{k}$	25	2744
1341622	N/A	N/A	20197	20212	ACATTGCAGTTATTAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}G_{k}$	46	2309
1341623	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCAAGACA	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	22	2409
1341624	N/A	N/A	19916	19931	GGAGTGCATCTTAAGA	$G_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}A_{k}$	34	2810
1341625	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATCAGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$	52	2651
1341626	N/A	N/A	19905	19920	TAAGATACCCAGGTTG	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}G_{k}$	30	2790
134162	N/A	N/A	19999	20014	CAGTTTTCCTC	${}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$	59	2331

7					ATGAT	$T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}T_{k}$		
1341628	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAGGTAAAG	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}G_{k}$	38	2448
1341629	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTAAGAGT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}G_{es}T_{k}$	10	2240
1341630	N/A	N/A	14165	14180	GCAAGCCAACAGAGAG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}G_{k}$	12	2556
1341631	N/A	N/A	14175	14190	GCCTTGAATAGCAAGC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	16	2063
1341632	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTAAGTTA	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}A_{k}$	15	2363
1341633	N/A	N/A	13949	13964	AAGTTAGCCCCCAGGA	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}A_{k}$	12	2811
1341634	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTGACTAA	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}A_{es}A_{k}$	9	2144
1341635	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTCATTAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}G_{k}$	41	2351

1341636	N/A	N/A	20489	20504	CATAACTTCATAGTGG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}G_{k}$	15	866
1341637	N/A	N/A	12794	12809	AAGAGTCAGTATCCTC	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T$ $_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{d}$ $_{s}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}{}^{m}C$ $_{k}$	14	2572
1341638	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTTAGCTG	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}$ G_{e}	36	736
1341639	1416	1431	21231	21246	GAGATAAAGCTGCCTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A$ $_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{d}$ $_{s}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G$ $_{e}$	55	1592
1341640	1426	1441	21241	21256	TGTCCAGGTTGAGATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G$ $_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{e}$	45	191
1341641	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTGCCTGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A$ $_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{d}$ $_{s}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}$ C_{e}	44	1515
1341642	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGAGATAA	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{d}$ $_{s}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A$ $_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{e}$	52	113
1341643	791	806	15672	15687	TATCAGACTTCTTACG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}$ $C_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}$ G_{e}	28	103
1341644	1398	1413	21213	21228	GAAACTTGATCTCTTA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}$ $C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}$ A_{e}	79	2717

1341645	1388	1403	21203	21218	CTCTTAGCTGTGCACT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}{}_{s}T_{e}$	66	268
1341646	1384	1399	21199	21214	TAGCTGTGCACTCATT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{e}$	66	1981
1341647	N/A	N/A	14189	14204	TTGAGTTCTCCACTGC	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{d}{}_{s}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_{k}$	20	2885
1341949	N/A	N/A	12799	12814	GCTGUAAGAGTCAGTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{k}$	28	2886
1341950	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGCTAGTG	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}C_{ys}T_{d}{}_{s}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{k}$	40	28
1341958	N/A	N/A	12797	12812	TGTAAGAGTCAGTATC	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{d}{}_{s}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	29	2652
1341959	1091	1106	20906	20921	CGTTUGACTGCTGCTA	$^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	54	2887
1341960	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCAAGCCAA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{d}{}_{s}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	30	1864
1341961	N/A	N/A	14175	14190	GCCTUGAATAGCAAGC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{y}{}_{s}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	12	2888

1341962	N/A	N/A	13949	13964	AAGTUAGCCCCCAGGA	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	0	2889
1341963	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGCCCCCA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	7	928
1341964	N/A	N/A	13956	13971	TACCUCTAAGTTAGCC	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	13	2890
1341965	N/A	N/A	13954	13969	CCTCUAAGTTAGCCCC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	8	2891
1341966	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTAAGTTA	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{k}$	15	2363
1341967	N/A	N/A	12794	12809	AAGAGTCAGTATCCTC	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	55	2572
1341968	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATGTAAGC	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	66	1511
1341969	1200	1215	21015	21030	ATGTUTATGTAAGCAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	45	2892
1341970	N/A	N/A	14168	14183	ATAGCAAGCCAACAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}C_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}$	1	2633

						A_k		
1341971	606	621	10492	10507	AATAUGGGATGAGGTA	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}A_k$	38	2893
1341972	1175	1190	20990	21005	TAAGAGGCATGAAAGG	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}G_k$	50	2751
1341973	1180	1195	20995	21010	GTTTUTAAGAGGCATG	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}G_k$	38	2894
1341974	N/A	N/A	14165	14180	GCAAGCCAACAGAGAG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}G_k$	26	2556
1341975	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGCCAACA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_k$	23	1708
1341976	N/A	N/A	14192	14207	TGATUGAGTTCTCCAC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_k$	4	2895
1341977	N/A	N/A	14189	14204	TTGAGTTCTCCACTGC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_k$	18	2885
1341978	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTTGTCCA	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_k$	59	109
1341979	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGTCCACC	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C$	64	1978

						k		
1341980	1258	1273	21073	21088	TAGCUTTTGTCCACCT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	67	2896

Пример 4. Конструкция модифицированных олигонуклеотидов для человеческого HSD17B13 и его антисмысловое подавление с их помощью в клетках HepRG

Синтезировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте HSD17B13, и тестировали их эффект в отношении уровней РНК HSD17B13 in vitro. При этом указывается химическая структура каждого модифицированного олигонуклеотида; при этом подстрочный индекс ‘d’ обозначает 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘e’ обозначает 2’-MOE-сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘y’ обозначает 2'-O-метильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘k’ обозначает cEt-модифицированный сахарный фрагмент, подстрочный индекс ‘s’ обозначает фосфотиоатную межнуклеозидную связь, и надстрочный индекс ‘m’ перед цитозиновым остатком обозначает 5-метилцитозин. “Стартовый сайт” указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 5’-концу в последовательности-мишени, по отношению к которой модифицированный олигонуклеотид комплементарен. “Стоп-сайт” указывает на нуклеозид, наиболее близкий к 3’-концу в последовательности-мишени, по отношению к которой модифицированный олигонуклеотид комплементарен. Как показано в приведенных ниже таблицах, модифицированный олигонуклеотид является комплементарным либо по отношению к mRNA HSD17B13 человека, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 1 (в GENBANK под номером доступа NM_178135.4), либо по отношению к геномной последовательности HSD17B13 человека, обозначенной в данном документе как SEQ ID NO: 2 (комплементарной по отношению к последовательности в GENBANK под номером доступа NC_000004.12 с отсеченными нуклеотидами 87301001-87326000), либо по отношению к ним обоим. ‘N/A’ указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен со 100% комплементарностью по отношению к конкретной последовательности-мишени.

Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах. Культивируемые

клетки HepaRG при плотности 30000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью 1000 нМ модифицированного олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток, и измеряли уровни РНК HSD17B13 с помощью количественной RT-PCR в реальном времени. Для измерения уровней РНК использовали набор праймеров и зондов для человека RTS43553. Уровни РНК HSD17B13 корректировали по общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Как используется в настоящем документе, значение ‘0’ указывает на то, что обработка модифицированным олигонуклеотидом не приводила к подавлению уровней mRNA HSD17B13.

Таблица 50

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	81	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	83	1526
1340072	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAAGATAC	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	47	2806
1340095	N/A	N/A	19395	19410	ATAAGAGATGAGTAGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	56	2897

1340097	N/A	N/A	14604	14619	TGCGAGAAATCTAAGA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{k}$	50	2898
1340102	N/A	N/A	10521	10536	TATAACATGGCTGGCA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	33	2899
1340109	1432	1447	21247	21262	AAAATATGTCCAGGTT	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	74	2900
1340134	N/A	N/A	9967	9982	GTAGTGTAAGCTGAGA	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{k}$	81	2901
1340137	N/A	N/A	18139	18154	ATGTTATCTCAAGTCA	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	79	2902
1340138	1632	1647	21447	21462	GATTTAAAATAGAGTC	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	46	2903
1340155	N/A	N/A	9442	9457	CTCCCACAAAACTAAC	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	13	2904
1340172	N/A	N/A	11623	11638	TTCTGTAGGACTCTGC	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	72	2905
1340180	N/A	N/A	20417	20432	AAAATTATGCCTTGTG	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{k}$	50	2906
1340182	N/A	N/A	14915	14930	TACATTAGCAAGCTAA	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	29	2907
134021	N/A	N/A	20593	20608	GCTGAGAGTTAT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{d}$	65	2908

3					CTGG	$_{s}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$		
1340249	N/A	N/A	18037	18052	TCATAGTTTATATGGA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{d}$ $_{s}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	44	2909
1340263	N/A	N/A	13609	13624	TTGAAGACAATACAGG	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{d}$ $_{s}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	63	2910
1340282	N/A	N/A	19535	19550	ATAGGCTAAAATGGTC	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{d}$ $_{s}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	61	2911
1340287	N/A	N/A	18696	18711	AAAAGACTTTGAGACT	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	32	2912
1340288	N/A	N/A	11115	11130	ACAGAGGAGTTTGCAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G$ $_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{d}$ $_{s}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	37	2913
1340289	1309	1324	21124	21139	TTAAACCTTCCCTGTG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{d}$ $_{s}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{k}$	22	2807
1340295	1178	1193	20993	21008	TTTTAAGAGGCATGAA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A$ $_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{k}$	53	2914
1340301	N/A	N/A	20113	20128	CATCAAGACATTCTAG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{d}$ $_{s}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{k}$	49	2915
1340306	N/A	N/A	19732	19747	AACTGAAGGTCTGAGC	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{d}$ $_{s}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T$ $_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	55	2916
1340315	N/A	N/A	14284	14299	TGAATGTAAAGGCTGG	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$	38	2917

1340333	1764	1779	21579	21594	TACAGTTCCTTTTCCT	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	68	2918
1340340	N/A	N/A	6913	6928	TCGGGAAGTTTAGACA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	43	2919
1340341	N/A	N/A	6330	6345	GACTTTCATAGGGAGA	$G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{k}$	72	2920
1340346	N/A	N/A	11510	11525	ATTATGAGGATCTGGA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	49	2921
1340359	N/A	N/A	13949	13964	AAGTTAGCCCCCAGGA	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	36	2811
1340362	N/A	N/A	6734	6749	GATTACCCCTGGCTTT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	31	2922
1340391	N/A	N/A	12204	12219	TATCATACCACATACC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	24	2923
1340393	N/A	N/A	5744	5759	CACTGATTTAGTTGGT	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{k}$	66	2924
1340399	N/A	N/A	15419	15434	CCAGTAGGTGTGTTTC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	55	2925
1340403	N/A	N/A	5673	5688	GGTCAGTAGAGAGCAT	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	79	2926
1340409	683	698	12101	12116	GATACCAGTTTTTCCC	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$	75	2927

						$T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$		
1340411	N/A	N/A	9206	9221	AGATGTACACTGACAA	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	66	2928
1340420	N/A	N/A	20193	20208	TGCAGTTATTAGAAGT	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	46	2929
1340444	N/A	N/A	8963	8978	CTCCGTTATAAGTTTC	${}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	59	2930
1340456	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGTAGGA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{k}$	61	2808
1340460	N/A	N/A	9775	9790	ACTAGAACTCCCAACC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	20	2931
1340467	N/A	N/A	8129	8144	TTAGAGTGCTTAGTTC	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	58	2932
1340473	N/A	N/A	3608	3623	TTTAGCAGCTTGGAAG	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	43	2933
1340474	N/A	N/A	16425	16440	TGATATGTCAATACTC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	57	2934
1340490	N/A	N/A	10124	10139	GGATATGTCATCTAAA	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{k}$	68	2935
1340494	N/A	N/A	5896	5911	GTCCTTTGTATTTCGC	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	45	2936
134052	N/A	N/A	3701	3716	ATTTTCAGATCC	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}$	67	2937

0					CGTT	$A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$		
1340530	N/A	N/A	3490	3505	TACAGACTAAGGGACC	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	68	2938
1340531	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTATATAC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	31	2812
1340532	N/A	N/A	12801	12816	AGGCTGTAAGAGTCAG	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	74	2809
1340565	N/A	N/A	5844	5859	CCCCAAACATGGATGT	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{k}$	62	2939
1340586	811	826	15692	15707	TTATTGGTAAGTATTC	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	17	2940
1340599	N/A	N/A	6599	6614	GGCTACTTTCAAACCT	$G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	54	2941
1340600	N/A	N/A	8538	8553	GTTTTGCAAGTTTATC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	73	2942
1340612	N/A	N/A	6450	6465	AGTAGTAATTCTAAAC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	23	2943
1340625	N/A	N/A	7527	7542	TCCGAAAAAAGTGGAG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{ks}G_{k}$	12	2944
1340627	N/A	N/A	10292	10307	GAGAGAACTTATACAA	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	37	2945

1340629	77	92	3171	3186	CAGAAGGATTTCTAGG	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	43	2946
1340633	N/A	N/A	4662	4677	CCCGCCCTTAAGTCAT	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	45	2947
1340643	N/A	N/A	5277	5292	GCTAGACAATTGCAAA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{k}$	77	2948
1340686	N/A	N/A	5189	5204	TTCCCAACGCAACAGT	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	60	2949
1340694	N/A	N/A	5648	5663	GAGCATTCATCAGATG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{k}$	64	2950
1340698	N/A	N/A	6087	6102	AGTTTTCACCTCAGGT	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{k}$	82	2951
1340709	N/A	N/A	9116	9131	AGACAGACCAAGTAGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	21	2952
1340719	N/A	N/A	9944	9959	ACCACACTAATGAATC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	54	2953
1340726	N/A	N/A	6262	6277	TGAGATGGGCAAGGCC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	53	2954
1340728	N/A	N/A	8645	8660	GGCAAGACAGACTGTT	$G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	75	2955
1340729	N/A	N/A	14191	14206	GATTGAGTTCTCCACT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C$	45	2956

						$_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$		
1340739	N/A	N/A	16288	16303	TTAGAATAGTCTTCAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	52	2957
1340752	N/A	N/A	9590	9605	AGCTGGTAAAGGTAAG	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	55	2958
1340755	N/A	N/A	3995	4010	ATGTAGTGTTTACAAG	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	58	2959
1340769	N/A	N/A	12666	12681	GTTAACCTGCAGCAGA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{k}$	51	2960
1340791	N/A	N/A	17953	17968	TAGAAACTGCTCCTCA	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	32	2961
1340795	N/A	N/A	7789	7804	GTGACATAACTACTTC	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	68	2962
1340801	N/A	N/A	4246	4261	TAAGTGTAAGAGACAT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	63	2963
1340810	N/A	N/A	12480	12495	GGAGCTAGATACTCAA	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{k}$	42	2964
1340819	N/A	N/A	18530	18545	TCCTACAGTGCTTAGT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	44	2965
1340907	N/A	N/A	5121	5136	AAGGAGCCAGTTATGA	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{k}$	57	2966
134091	N/A	N/A	9666	9681	ATGCAGCTATAG	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{d}$	41	2967

7					GTAG	$_{s}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{k}$		

Таблица 51

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	77	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	81	1526
1341164	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGGGATGA	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}A_{k}$	49	1735
1341172	812	827	15693	15708	CTTATTGGTAAGTATT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}T_{k}$	9	1350
1341178	698	713	12116	12131	GAGACATGAGGTTTTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}G_{k}$	49	725
1341186	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAACCAA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_{k}$	62	1354
1341188	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTCGA	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A$	58	263

					AA	$_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}A_{k}$		
1341192	1200	1215	21015	21030	ATGTTTATGTAAGCAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{s}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	61	2622
1341196	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGCTAGTG	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}G_{k}$	29	28
1341199	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCCAAA	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}A_{e}{}_{s}A_{k}$	40	1665
1341203	1311	1326	21126	21141	TCTTAAACCTTCCCTG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{d}{}_{s}T_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{k}$	24	2160
1341208	1315	1330	21130	21145	ACAGTCTTAAACCTTC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	46	110
1341209	1257	1272	21072	21087	AGCTTTTGTCCACCTT	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}T_{e}{}_{s}T_{k}$	62	1822
1341215	1323	1338	21138	21153	CTACTTGAACAGTCTT	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{d}{}_{s}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{k}$	47	734
1341221	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGAACAG	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}$	39	1045

						G_k		
1341224	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGGAATGCT	$T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_k$	35	1746
1341229	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTACTTGA	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}A_k$	54	1279
1341230	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATGGCTA	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_k$	50	812
1341235	1355	1370	21170	21185	GATATTCTGTGGCATG	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}T_{es}G_k$	52	1046
1341245	1391	1406	21206	21221	GATCTCTTAGCTGTGC	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_k$	45	502
1341249	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCTGTGG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}G_k$	54	1358
1341252	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCAGGTTG	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}G_k$	61	581
1341253	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAGCTGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}G_{es}{}^{m}C_k$	40	1748
1341256	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGATAAAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}G_k$	55	33

1341264	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGGCTAA	$^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}A_{es}A_{k}$	42	1516
1341270	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATAAGAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	18	1751
1341272	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCACCGTT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$	45	192
1341276	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTCATAA	$^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}A_{k}$	70	36
1341278	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCACCTTTC	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	62	350
1341282	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGGTCACC	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	13	662
1341289	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAGTCGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}G_{ks}G_{es}T_{k}$	51	973
1341293	1713	1728	21528	21543	AACATCTCTGGGACCA	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	36	273
1341294	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCAAGGAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}A_{es}T_{k}$	39	1908

1341301	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCCAGTAC	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{es}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	47	430
1341304	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCTTTTC	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{k}$	40	1597
1341311	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTACAGTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$	36	118
1341319	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATAGCCA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	65	742
1341322	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAGTCCAT	$^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}T_{k}$	22	510
1341326	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAAAAGCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}A_{k}$	52	120
1341327	2191	2206	22006	22021	GTCTTGATGTAGTGGG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}G_{k}$	18	1132
1341333	N/A	N/A	9518	9533	CTACACTAATATTGAG	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}G_{k}$	5	59
1341338	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAAGAGG	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}$	55	1289

						$A_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}G_{es}G_k$		
1341345	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGTGAACG	$A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}G_k$	31	844
1341357	N/A	N/A	12421	12436	TGGTAACGGTGATCAA	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}A_k$	26	67
1341368	N/A	N/A	16131	16146	GCTCCATAATAATAGC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_k$	15	2665
1341374	N/A	N/A	18099	18114	CTGAAATTGATACACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_k$	45	393
1341378	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTTATCT	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_k$	51	1171
1341381	N/A	N/A	19911	19926	GCATCTTAAGATACCC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_k$	41	553
1341385	N/A	N/A	19907	19922	CTTAAGATACCCAGGT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}T_k$	34	241
1341390	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGACATTCTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_k$	43	1565

1341398	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAGAAG	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}G_{k}$	27	2123
1341403	N/A	N/A	12801	12816	AGGCTGTAAGAGTCAG	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	38	2809
1341405	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCACCTTG	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}G_{k}$	53	1002
1341409	N/A	N/A	20422	20437	ACAGTAAAATTATGCC	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	28	477
1341411	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTTCTCC	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	11	2020
1341414	N/A	N/A	14168	14183	ATAGCAAGCCAACAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}G_{es}A_{k}$	23	2633
1341528	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAATGTT	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}T_{k}$	38	1042
1341536	801	816	15682	15697	GTATTCCATCTATCAG	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	48	727
1341537	791	806	15672	15687	TATCAGACTTCTTACG	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}$	32	103

						G_k		
1341542	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCTTAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_k$	37	422
1341544	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCTTTTGT	$G_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}T_k$	66	343
1341548	1384	1399	21199	21214	TAGCTGTGCACTCATT	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_{ks}T_{es}T_k$	53	1981
1341550	1398	1413	21213	21228	GAAACTTGATCTCTTA	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}T_{es}A_k$	54	2717
1341553	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTACAGAT	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}T_k$	58	423
1341559	1488	1503	21303	21318	GTTTTGGGCTAATGAA	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}A_k$	42	1204
1341562	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTTTGGG	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}G_k$	35	1827
1341571	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTCTGGG	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}G_k$	21	2287
1341586	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAGTCG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T$	27	587

					GA	$_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}G_{ks}G_{es}A_{k}$		
1341587	1726	1741	21541	21556	CTAAAATTGTCTAAAC	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	19	2590
1341590	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTATATAC	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}{}^{m}C_{k}$	3	2812
1341593	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAGTTCTA	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{k}$	29	2499
1341594	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTGATAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}G_{k}$	37	1700
1341597	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTAAGCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}{}^{m}C_{es}T_{k}$	29	2346
1341598	N/A	N/A	16282	16297	TAGTCTTCAGCAAAGT	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}T_{k}$	35	2632
1341599	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACTTCCAGCAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{es}{}^{m}C_{ks}A_{es}G_{k}$	32	1948
1341605	N/A	N/A	15491	15506	TTAATGCCACCCTACC	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{es}A_{ks}{}^{m}C_{es}{}^{m}C_{k}$	11	2304
1341606	N/A	N/A	14204	14219	CAGATTATTATGTG	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$	31	2723

					AT	$T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}T_k$		
1341609	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTTCTCA	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{es}T_{ks}{}^{m}C_{es}A_k$	45	2295
1341616	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGTATAGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}T_k$	34	1483

Таблица 52

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	**SEQ ID NO: 1, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 1, стоп-сайт**	**SEQ ID NO: 2, стартовый сайт**	**SEQ ID NO: 2, стоп-сайт**	**Последовательность (5'-3')**	**Описание химической структуры (5'-3')**	**% подавления**	**SEQ ID NO**
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_k$	79	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCAGT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_k$	89	1526
1341650	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCTTTTGT	$G_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}T_k$	17	343
1341653	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAACCTT	$A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_k$	75	188

1341660	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTTGAACA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	48	1123
1341664	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTCTTAAA	${}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{k}$	49	500
1341667	1312	1327	21127	21142	GTCTUAAACCTTCCCT	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	35	2968
1341670	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCTACTT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	48	1435
1341676	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAACAGTCT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	82	811
1341678	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTGGCAT	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{k}$	61	1124
1341680	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCTACAGA	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{k}$	49	501
1341683	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATTGGAAT	$G_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{k}$	40	1980
1341690	1364	1379	21179	21194	GTTCUTGTTGATATTC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	70	2969

1341696	1352	1367	21167	21182	ATTCUGTGGCATGGCT	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	59	2970
1341699	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGCACTC	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{k}{}_{s}{}^{m}C_{k}$	71	190
1341705	1393	1408	21208	21223	TTGAUCTCTTAGCTGT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{k}$	50	2971
1341711	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATAAAGCTG	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{k}$	57	1826
1341714	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGAGATAA	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{y}{}_{s}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{k}$	68	113
1341718	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCTTTCA	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ys}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	19	659
1341721	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTGATACC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	49	569
1341725	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTGCCTGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{d}{}_{s}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	35	1515

1341728	1489	1504	21304	21319	CGTTUTGGGCTAATGA	$^{m}C_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{k}$	34	2972
1341731	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTTTTGG	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$	38	1905
1341736	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGGGCTA	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	67	1593
1341738	1622	1637	21437	21452	AGAGUCGGTCACCTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	55	2973
1341744	1504	1519	21319	21334	AGAAUAGAGTTGCACC	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	49	2974
1341748	1614	1629	21429	21444	TCACCTTTCATAATGT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{k}$	47	2109
1341754	1618	1633	21433	21448	TCGGUCACCTTTCATA	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{k}$	21	2975
1341761	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAGTCGG	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{k}$	77	1051
1341764	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGGTCAC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	63	740

1341767	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGGGACC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	66	2129
1341768	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACCAAGG	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	52	37
1341773	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCTCTGG	$G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$	47	429
1341781	1768	1783	21583	21598	CCAGUACAGTTCCTTT	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	51	2976
1341783	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTTTAAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{k}$	41	1286
1341787	794	809	15675	15690	ATCTATCAGACTTCTT	$A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}T_{k}$	34	2728
1341789	1778	1793	21593	21608	TATGUAATAGCCAGTA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{k}$	43	2977
1341792	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTACAGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{k}$	51	196
1341801	2186	2201	22001	22016	GATGUAGTGGGAGTCG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{k}$	35	2978

1341806	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGTAGTG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{k}$	56	1288
1341807	1782	1797	21597	21612	TTCTUATGTAATAGCC	$T_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	66	2979
1341816	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGATAGTC	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	53	744
1341817	2247	2262	22062	22077	ATAGUCCATGCAAAAG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	57	2980
1341820	N/A	N/A	9511	9526	AATAUTGAGGCACTGG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$	48	2981
1341827	N/A	N/A	9330	9345	CCTAUATACATCCAAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{y}{}_{s}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{k}{}_{s}G_{k}$	39	2982
1341830	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCTGGTA	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{k}$	26	527
1341832	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAGAGTT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{d}{}_{s}G_{ds}A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	55	2760
1341840	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTGCCAC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{d}{}_{s}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	55	1233

1341842	N/A	N/A	11548 11573	11563 11588	TCTCUTGACAATGGTT	$T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{k}$	62	2983
1341845	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGAATTGT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{k}$	28	1156
1341847	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCATCTA	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}A_{k}$	43	1038
1341851	N/A	N/A	14196	14211	TATGUGATTGAGTTCT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	21	2984
1341853	N/A	N/A	12416	12431	ACGGUGATCAAATGTA	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}G_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{k}$	18	2985
1341855	N/A	N/A	12426	12441	CAGGGTGGTAACGGTG	$^{m}C_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{k}$	29	2729
1341860	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAATAAT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}C_{ys}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{k}$	24	2049
1341861	N/A	N/A	14914	14929	ACATUAGCAAGCTAAG	$A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	23	2986
1341862	N/A	N/A	15494	15509	GCATUAATGCCACCCT	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	32	2987

1341870	N/A	N/A	16287	16302	TAGAATAGTCTTCAGC	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{k}$	30	1403
1341877	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCTATTG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{k}$	16	2410
1341882	N/A	N/A	17992	18007	AGTTAGTATAGTTATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	42	1249
1341887	N/A	N/A	16380	16395	CCAACCAAACTTCCAG	$^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ds}C_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}A_{ks}G_{k}$	30	2539
1341889	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCTTCTC	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}{}^{m}C_{k}$	54	937
1341890	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCCAAAC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ds}C_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	39	1587
1341895	N/A	N/A	18099	18114	CTGAAATTGATACACC	$^{m}C_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	71	393
1341896	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGTATAG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{k}$	27	1560
1341900	N/A	N/A	19911	19926	GCATCTTAAGATACCC	$G_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{k}$	65	553

1341907	N/A	N/A	18697	18712	CAAAAGACTTTGAGAC	$^{m}C_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{k}$	25	2186
1341908	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTTAAGAT	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{k}$	7	2256
1341914	N/A	N/A	19907	19922	CTTAAGATACCCAGGT	$^{m}C_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{k}$	50	241
1341919	N/A	N/A	20109	20124	AAGACATTCTAGCCTG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ks}T_{ks}G_{k}$	54	2744
1341923	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCAAGACA	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}{}^{m}C_{ks}A_{k}$	46	2409
1341924	1078	1093	20893	20908	CTAGUGCCAAACCAAT	$^{m}C_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{k}$	45	2988
1341928	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAGAAG	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{k}$	17	2123
1341930	N/A	N/A	20383	20398	GTAAUCACAAGTAAGG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{k}$	20	2989

1341941	N/A	N/A	20489	20504	CATAACTTCATAGTGG	$^{m}C_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{k}$	38	866
1341942	1074	1089	20889	20904	TGCCAAACCAATGTTT	$T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}A_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{k}$	35	2673
1341948	N/A	N/A	12503	12518	TTGCAGAAATTCACCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^{m}C_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{k}$	29	2528
1341953	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGTGCC	$G_{ks}A_{ks}{}^{m}C_{ks}T_{ds}G_{ys}$ $^{m}C_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^{m}C_{ks}$ $^{m}C_{k}$	60	1899
1341957	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTCATTAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}G_{ds}A_{ds}{}^{m}C_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^{m}C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{k}$	34	2351

Пример 5. Дозозависимое подавление человеческого HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

Некоторые модифицированные олигонуклеотиды, описанные в приведенных выше исследованиях, демонстрирующие значительное подавление РНК HSD17B13 *in vitro*, отбирали и тестировали при различных дозах в клетках HepaRG.

Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах. Культивируемые клетки HepaRG при плотности 30000-35000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью модифицированных олигонуклеотидов, разбавленных до различных концентраций, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составляющего примерно 24 часа, измеряли уровни РНК HSD17B13 с применением набора праймеров и зондов для человеческого HSD17B13

RTS43553, как описано ранее. Уровни РНК HSD17B13 нормализовали по общему содержанию РНК, измеренному с применением человеческого GAPDH. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Данные, обозначенные как “н.д.” (нет данных), означают, что доступные данные для этой обработки этим соединением отсутствуют.

Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого модифицированного олигонуклеотида рассчитывали с использованием линейной регрессии на линейно-логарифмическом графике по данным в Excel, и ее значения также представлены в приведенных ниже таблицах.

Таблица 53

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1245094	0	5	75	68	н.д.	0,3
1245641	5	16	52	75	80	0,4
1245744	5	11	40	81	87	0,4
1245822	0	0	57	78	93	0,1
1245901	1	14	38	55	78	0,8
1245927	8	42	76	83	92	0,2
1245952	25	34	51	70	86	0,2
1245979	4	0	38	64	75	0,8
1246005	1	14	60	64	78	0,5
1246134	0	50	75	79	н.д.	0,2
1246135	10	10	42	68	88	0,5
1246161	18	20	63	75	86	0,3
1246550	14	28	58	76	88	0,3
1246706	60	69	68	76	н.д.	0,02

Таблица 54

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1245096	3	17	70	85	н.д.	0,2

1245097	4	40	75	80	76	0,2
1245565	2	0	26	56	65	1,5
1245798	16	37	57	82	90	0,2
1245825	0	11	44	64	81	0,6
1245851	0	9	45	69	84	0,6
1245927	0	25	56	79	82	0,4
1245928	7	42	67	89	95	0,2
1245980	12	43	94	84	н.д.	0,1
1246059	1	15	44	68	81	0,5
1246084	4	18	69	89	93	0,2
1246110	10	41	71	90	н.д.	0,1
1246111	0	22	44	79	83	0,4
1246162	33	31	71	88	94	0,1
1246163	1	17	42	73	92	0,4

Таблица 55

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	19 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1245098	25	27	71	80	71	0,2
1245463	0	0	20	63	78	0,9
1245696	15	30	52	74	89	0,3
1245800	0	30	55	82	82	0,3
1245904	12	19	51	73	97	0,3
1245927	3	11	48	68	76	0,6
1245930	7	26	58	77	89	0,3
1245957	0	0	54	75	86	0,5
1245982	7	25	45	78	92	0,3
1245983	0	18	42	67	90	0,5
1246035	0	2	51	73	75	0,6
1246113	12	0	47	75	84	0,6
1247023	0	23	46	75	90	0,4
1247048	9	22	41	74	84	0,4

1247075	0	0	4	50	68	2,0

Таблица 56

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1245075	20	50	62	75	86	0,1
1245829	18	33	58	83	94	0,2
1245855	16	21	59	78	89	0,3
1245927	0	21	54	69	76	0,5
1245932	22	24	56	90	94	0,2
1245933	23	24	63	76	89	0,2
1245958	12	31	43	87	84	0,3
1245959	1	10	46	65	90	0,5
1245984	9	37	62	76	93	0,2
1246036	15	33	65	80	95	0,2
1246063	16	29	53	84	85	0,2
1246115	0	38	66	88	92	0,2
1246140	20	2	54	75	86	0,5
1246192	0	17	52	72	89	0,5
1247024	16	45	82	89	97	0,1

Таблица 57

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1245076	0	0	32	66	83	0,6
1245415	0	0	22	65	88	0,9
1245649	8	23	49	79	97	0,3
1245857	0	2	35	74	91	0,6
1245927	4	25	57	82	86	0,3
1245960	14	34	54	78	88	0,2
1245986	2	2	30	78	95	0,4

1245987	26	32	58	82	91	0,2
1246013	0	0	27	68	83	0,8
1246064	19	36	63	74	92	0,2
1246116	17	41	75	92	95	0,1
1246169	0	0	30	55	86	1,0
1246195	0	0	26	63	82	0,9
1246610	5	0	2	57	82	1,3
1247078	3	4	28	66	93	0,6

Таблица 58

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1245105	0	0	24	61	88	0,8
1245651	3	22	49	78	89	0,3
1245676	0	0	34	67	91	0,7
1245806	28	27	51	69	91	0,2
1245807	1	9	47	80	90	0,4
1245858	16	39	66	86	96	0,2
1245927	0	22	46	79	89	0,4
1245988	8	26	40	65	85	0,5
1246066	26	41	63	86	94	0,1
1246067	0	0	40	51	85	0,9
1246093	0	0	24	64	86	0,7
1246144	5	30	43	78	86	0,3
1246145	0	3	40	72	85	0,6
1246248	28	32	62	86	92	0,1
1247029	0	0	11	36	73	1,9

Таблица 59

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**

1245080	7	13	39	70	87	0,5
1245081	4	28	44	72	85	0,4
1245106	0	28	46	80	81	0,4
1245809	0	0	1	48	77	1,6
1245886	0	4	21	62	80	0,9
1245927	16	29	64	84	90	0,2
1245964	16	22	48	72	95	0,3
1245990	15	4	29	61	86	0,7
1245991	0	9	26	63	83	0,8
1246068	14	31	49	73	92	0,3
1246095	10	16	46	69	88	0,4
1246121	0	18	37	76	86	0,5
1246173	3	26	58	83	89	0,3
1246562	5	19	26	70	88	0,5

Таблица 60

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1245212	3	1	43	63	88	0,6
1245680	0	0	22	64	82	0,9
1245681	0	17	58	80	94	0,3
1245888	17	22	41	72	87	0,4
1245927	0	16	52	78	93	0,4
1245967	0	9	41	62	89	0,6
1246019	17	26	62	92	91	0,2
1246070	7	31	46	74	94	0,3
1246123	0	16	37	58	83	0,7
1246226	12	30	56	86	89	0,2
1246227	0	6	0	55	78	1,4
1246824	0	0	17	40	81	1,5
1246902	0	17	40	74	86	0,5
1246903	35	35	60	68	84	0,2

1246929	0	18	40	65	87	0,6

Таблица 61

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1245085	18	21	49	79	95	0,3
1245162	19	5	41	78	97	0,4
1245579	0	8	39	65	87	0,6
1245656	20	33	47	80	83	0,3
1245682	23	42	53	87	93	0,2
1245838	9	0	28	77	92	0,5
1245916	1	25	26	60	82	0,7
1245927	14	36	76	77	86	0,2
1245968	24	43	69	88	88	0,1
1245969	0	9	32	67	74	0,9
1246124	7	12	31	76	90	0,5
1246203	0	0	21	58	87	1,0
1246489	2	14	44	86	86	0,4
1246853	0	0	16	52	77	1,3
1247061	0	12	32	70	93	0,5

Таблица 62

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1245580	3	9	49	58	89	0,5
1245607	0	16	33	77	87	0,5
1245684	35	51	77	92	96	0,1
1245685	13	25	59	80	93	0,2
1245736	0	0	45	81	95	0,6
1245737	13	23	53	83	94	0,3
1245919	0	0	0	72	90	1,0

1245927	0	9	37	84	77	0,4
1245996	29	53	74	91	97	0,1
1245997	16	31	54	79	90	0,2
1246022	49	54	80	93	94	0,0
1246023	0	40	89	86	95	0,2
1246048	12	0	73	73	97	0,3
1246074	7	43	73	84	94	0,2
1246075	0	0	41	70	88	0,7

Таблица 63

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1245141	12	30	57	84	90	0,2
1245374	29	7	43	65	85	0,4
1245660	7	12	36	73	94	0,4
1245738	36	38	61	80	88	0,1
1245790	50	61	68	87	95	<0,2
1245927	0	23	58	85	90	0,3
1245972	24	39	58	79	90	0,2
1245973	0	26	41	66	75	0,5
1245998	12	10	43	78	89	0,4
1245999	0	19	60	87	88	0,3
1246025	35	54	84	94	89	0,0
1246051	4	26	54	78	92	0,3
1246128	37	38	58	84	92	0,1
1246701	0	4	12	20	40	5,0
1246909	0	17	27	66	86	0,7

Таблица 64

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**

1245142	0	9	40	64	78	0,8
1245246	15	32	33	74	91	0,3
1245610	28	44	61	82	97	0,1
1245715	0	0	37	65	86	0,9
1245844	38	37	53	75	89	0,1
1245927	11	27	64	75	81	0,3
1245975	0	11	48	71	82	0,5
1246027	0	2	15	71	85	0,8
1246052	36	41	57	79	85	0,1
1246053	0	0	9	56	74	1,5
1246104	21	40	64	77	91	0,2
1246105	0	0	3	47	73	1,8
1246130	35	13	54	78	91	0,2
1246157	44	37	62	78	91	0,1
1246391	0	0	2	48	83	1,5

Таблица 65

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1245092	9	20	39	68	89	0,4
1245639	0	0	21	65	85	0,8
1245716	20	27	40	69	86	0,4
1245927	0	0	25	74	64	1,2
1245976	9	29	57	77	86	0,3
1245977	0	21	44	76	94	0,4
1246002	38	51	64	79	91	0,1
1246028	0	0	19	56	80	1,2
1246029	0	18	50	73	86	0,4
1246081	5	19	48	75	88	0,4
1246185	13	15	43	62	79	0,6
1246314	3	8	36	72	92	0,5
1246340	28	32	37	58	85	0,4

1246705	1	14	20	42	70	1,8
1246861	0	0	7	25	63	5,0

Таблица 66

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1246023	9	21	57	83	87	0,3
1340071	0	0	0	56	88	1,3
1340085	0	0	27	68	91	0,8
1340154	0	20	48	80	90	0,4
1340360	0	0	0	51	42	3,8
1340385	4	35	69	82	72	0,3
1340448	0	0	27	78	74	0,9
1340543	5	15	62	78	86	0,3
1340546	0	12	40	65	56	1,2
1340549	0	4	50	78	92	0,4
1340601	0	0	31	54	81	1,1
1340684	0	0	31	58	84	0,9
1340704	0	8	25	69	83	0,8
1340762	0	13	41	71	79	0,7
1340878	1	1	30	79	85	0,6

Таблица 67

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1246023	0	20	55	82	88	0,4
1340206	0	22	55	71	90	0,4
1340208	12	12	51	69	92	0,4
1340226	0	0	43	73	96	0,6
1340260	0	0	33	56	78	1,0
1340268	0	0	35	55	90	0,9

1340334	0	5	30	67	86	0,8
1340397	0	0	49	73	88	0,7
1340555	1	13	41	63	76	0,7
1340585	0	13	47	77	74	0,6
1340603	18	16	47	69	85	0,4
1340647	14	35	76	83	94	0,2
1340789	10	14	32	73	83	0,5
1340834	14	18	48	74	79	0,4
1340895	0	19	32	65	87	0,6

Таблица 68

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1246023	0	25	47	76	85	0,4
1340168	6	0	32	80	90	0,6
1340401	4	11	50	78	79	0,4
1340449	26	8	59	81	93	0,3
1340548	0	17	51	78	92	0,4
1340626	0	5	45	80	90	0,5
1340646	6	31	57	67	58	0,6
1340653	2	0	38	69	77	0,8
1340780	6	23	36	73	83	0,5
1340820	20	35	55	84	88	0,2
1340821	0	0	21	40	60	2,7
1340847	9	20	45	60	88	0,5
1340857	0	0	11	46	66	2,3
1340859	14	32	47	71	84	0,3
1340908	16	33	60	84	92	0,2

Таблица 69

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**

	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1246023	0	16	42	80	87	0,5
1340153	0	18	38	75	82	0,5
1340227	0	21	57	70	90	0,4
1340435	14	27	57	78	90	0,3
1340441	6	14	32	70	74	0,7
1340493	13	23	54	70	88	0,3
1340510	11	13	27	66	87	0,6
1340511	0	0	7	52	74	1,6
1340572	19	23	53	75	89	0,3
1340630	20	25	42	75	87	0,3
1340670	16	24	51	74	93	0,3
1340782	0	26	54	77	92	0,3
1340840	0	3	23	43	67	1,9
1340848	0	0	30	71	91	0,7
1340861	22	34	47	74	90	0,2

Таблица 70

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1246023	3	22	55	79	84	0,3
1340159	10	13	49	83	80	0,4
1340481	0	0	34	64	82	0,8
1340502	0	4	37	71	87	0,6
1340564	5	10	34	72	85	0,5
1340635	7	21	40	79	82	0,4
1340649	0	0	42	69	89	0,6
1340672	0	20	47	72	76	0,6
1340743	12	18	46	80	90	0,3
1340779	5	7	39	68	40	0,6
1340793	3	24	66	86	91	0,2
1340796	0	19	61	88	84	0,3

1340799	16	34	72	86	89	0,2
1340827	16	31	48	72	81	0,3
1340881	10	28	52	59	79	0,4

Таблица 71

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1246023	0	20	42	58	79	0,7
1341183	11	18	27	53	57	2,0
1341190	0	3	29	53	48	2,4
1341193	11	27	53	63	68	0,5
1341195	15	13	12	61	71	1,2
1341239	16	0	27	62	83	0,7
1341262	0	4	36	52	78	0,9
1341273	6	18	38	63	81	0,6
1341303	29	21	44	61	90	0,3
1341313	9	33	58	67	85	0,3
1341315	8	28	52	79	82	0,3
1341342	24	25	37	51	81	0,6
1341348	15	25	43	71	70	0,5
1341391	0	2	35	49	70	1,3
1341547	13	2	40	61	83	0,6

Таблица 72

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1246023	19	1	38	77	89	0,4
1341026	10	20	43	73	83	0,4
1341032	0	13	14	74	92	0,6
1341035	5	0	36	62	74	1,0
1341036	23	28	53	78	93	0,2

1341038	17	25	57	76	85	0,3
1341052	6	13	52	69	79	0,5
1341062	0	23	47	66	79	0,5
1341095	0	17	51	61	81	0,6
1341108	28	34	58	81	83	0,2
1341146	6	0	39	66	70	0,9
1341206	28	25	45	81	87	0,2
1341260	23	24	37	66	78	0,5
1341283	8	23	40	67	90	0,4
1341308	18	29	54	71	86	0,3

Таблица 73

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1246023	0	0	47	66	89	0,6
1340983	0	0	26	55	45	3,1
1340995	1	17	37	66	62	0,9
1341011	0	0	34	50	81	1,0
1341043	0	3	40	50	44	2,2
1341050	0	7	39	55	76	0,9
1341057	6	9	39	57	78	0,8
1341068	0	0	11	46	79	1,5
1341075	0	0	0	39	55	3,1
1341118	0	8	13	31	74	2,2
1341145	0	17	37	69	83	0,6
1341154	0	0	47	43	79	1,0
1341244	10	0	21	55	68	1,5
1341335	0	0	25	51	55	2,4
1341510	4	17	34	57	66	1,0

Таблица 74

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1246023	1	20	59	67	88	0,4
1340992	0	0	0	51	76	1,8
1341004	0	12	31	55	77	0,9
1341022	15	18	25	65	84	0,6
1341048	1	15	43	74	85	0,5
1341077	8	16	38	54	71	0,9
1341104	0	23	38	64	79	0,6
1341140	12	17	41	64	82	0,5
1341151	13	31	52	71	80	0,3
1341271	8	0	43	65	80	0,7
1341318	23	17	49	61	55	1,0
1341436	0	23	46	64	77	0,6
1341437	3	0	16	60	88	0,9
1341654	0	24	53	66	69	0,6
1341668	7	25	42	56	82	0,6

Таблица 75

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1246023	2	24	40	70	92	0,4
1341651	19	35	41	67	85	0,3
1341655	0	0	13	70	89	0,9
1341671	13	27	35	66	91	0,4
1341675	9	22	46	77	76	0,4
1341686	2	2	31	61	78	0,9
1341703	16	14	33	52	58	1,8
1341735	12	32	54	71	84	0,3
1341742	13	26	39	66	84	0,4

1341797	0	0	34	65	91	0,6
1341815	0	21	20	65	75	0,9
1341839	25	16	39	60	87	0,5
1341899	14	28	42	66	77	0,5
1341911	7	29	46	67	90	0,4
1341913	0	2	0	48	59	3,2

Таблица 76

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	**% подавления HSD17B13**					
	20 нМ	**78 нМ**	**313 нМ**	**1250 нМ**	**5000 нМ**	**IC_{50} (мкМ)**
1246023	0	7	18	81	92	0,6
1341531	18	21	38	62	76	0,6
1341561	26	22	39	75	70	0,4
1341644	0	11	60	82	90	0,4
1341645	0	20	0	39	79	1,8
1341646	3	0	8	57	76	1,3
1341968	0	0	10	72	90	0,8
1341980	8	9	26	54	78	1,0

Пример 6. Конструкция модифицированных олигонуклеотидов для человеческого HSD17B13

Некоторые описанные выше модифицированные олигонуклеотиды дополнительно модифицировали путем конъюгирования на 5’-конце с LICA-1-компонентом. Полученные в результате соединения и их неконъюгированные аналоги перечислены в нижеприведенной таблице. Эти соединения характеризуются идентичными описанным выше “исходным соединениям” последовательностью и химической структурой олигонуклеотида.

Таблица 77

Конструкция 5’-LICA-1-конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на человеческий HSD17B13

GalNac-конъюгированное соединение №	Исходное соединение №	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO
1310535	1246163	CAACTATGTAATAGGC	286
1371966	1245806	AAAATAGAGTCGGTCA	817
1371968	1246068	AGCATAAGTTACCAGA	983
1371969	1246115	AAATTATACTTTTCCG	596
1371971	1246063	GTTTTATAACTGAGCT	594
1371973	1246019	GAATTTTTGAGGTTGG	1215
1371974	1245987	TCTCAAGGAGTACTTC	747
1371976	1245952	GTCATAAAAATCGCTG	43
1371978	1245930	AAGATAAGTAGATGGT	355
1371979	1245972	GCACTAAAGGTTTCTG	1602
1371981	1245980	ATACTAATGTCCAAGG	201
1373086	1245649	CTACTTGAACAGTCTT	734
1373087	1246903	AGTTAGTATAGTTATC	1249
1373089	1246134	CTCATTTATGTACCAA	51
1373090	1246162	ACTATGTAATAGGCAG	208
1373097	1245984	ACAATTTTTCCAATCC	513
1373098	1246022	AGTGAATCATTCAGTA	1449
1373099	1245996	CATTCGAATTTCTTCA	1448
1373101	1245790	GTATCTTATAAGACTA	1595
1394140	1341675	CTACUTGAACAGTCTT	2868
1394141	1340820	GTAGATGGTAAGTCAA	2567
1394142	1341283	TGATATTCTGTGGCAT	1124
1394143	1341313	TATGTAATAGCCAGTA	508
1394144	1341742	GTATCTTATAAGACTA	1595
1394145	1341038	TTCTTATGTAATAGCC	819
1394146	1341735	CACCGTTTTGGGCTAA	1516
1394147	1341032	TTATGTAATAGCCAGT	586
1394148	1341108	GCATCTTAAGATACCC	553
1394149	1340435	TAGAACTGTGTTGCTT	2535
1394150	1340908	TAGAGTGAATCATTCA	2420

1394151	1340208	GAGTAGTGTAAGCTGA	2204
1394152	1340782	GAGATTTGAAGGTTAG	2561
1371970	1246157	GCAGTAAAGTGCTAAG	1843
1371972	1246025	AGCCTTAGAGTGAATC	1682
1373094	1246036	TGAAAACTCAGCCAGC	515
1373096	1245968	GTAATTTTCAGATCCC	1291
1373100	1245682	GTTGATATTCTGTGGC	1280

Пример 7. Дозозависимое подавление человеческого HSD17B13 *ex-vivo* в гепатоцитах трансгенной мыши

Описанные выше конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды тестировали на предмет подавления РНК HSD17B13 при различных дозах в первичных мышиных гепатоцитах, извлеченных из трансгенных мышей.

Модель на трансгенных мышах разрабатывали самостоятельно с использованием фосмиды, содержащей ген человеческого HSD17B13 (ID в базе данных клонов NCBI: ABC8-43206400A10). Клон расщепляли по сайтам рестрикции *Not1* (по 2 разным сайтам) с получением фрагмента, содержащего 19118 п. о. из человеческого гена HSD17B13, включая вышележащую, составляющую 12175 п. о., и нижележащую, составляющую 7553 п. о., области. Этот фрагмент гена вводили в оплодотворенные яйцеклетки мышей линии C57/BL/6NTac путем пронуклеарной инъекции с получением первичных линий huHSD 17469 и 17470. В экспериментах, описанный в данном документе, применяли трансгенных мышей, которые происходят от первичной линии 17469. В данной модели экспрессия РНК HSD17B13 человека обнаруживается в печени. Мышей умерщвляли, и их гепатоциты собирали для использования в экспериментах по тестированию конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов.

Конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах. Описанные выше первичные трансгенные мышиные гепатоциты высевали при плотности 20000 клеток на лунку и обрабатывали путем свободного поглощения конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов, разбавленных до различных концентраций, которые указаны в приведенных ниже таблицах. После инкубирования в течение ночи измеряли уровни РНК HSD17B13 с использованием набора праймеров и зондов для человеческого HSD17B13 RTS43553, как описано в данном документе ранее. Уровни РНК

HSD17B13 нормализовали по общему содержанию GAPDH. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для каждого модифицированного олигонуклеотида рассчитывали с использованием линейной регрессии на линейно-логарифмическом графике по данным в Excel, и ее значения также представлены в приведенных ниже таблицах.

Таблица 78

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в первичных мышиных гепатоцитах

№ ION	% подавления						IC_{50} (нМ)
	1,95 нМ	7,81 нМ	31,25 нМ	125nM	500 нМ	2000 нМ	
1310535	38	53	80	87	85	90	3,2
1371966	41	52	87	88	91	89	4,1
1371968	39	56	84	94	91	90	4,1
1371969	23	60	81	88	88	92	5,2
1371971	6	45	54	70	85	76	34,1
1371973	38	61	84	93	94	96	2,2
1371974	4	31	65	74	74	82	38,6
1371976	16	62	79	87	90	93	7,3
1371978	0	39	84	92	89	88	18,4
1371979	10	38	70	82	85	87	21,0
1371981	33	68	86	94	93	95	1,9

Таблица 79

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в первичных мышиных гепатоцитах

№ ION	% подавления						IC_{50} (нМ)
	1,95 нМ	7,81 нМ	31,25 нМ	125 нМ	500 нМ	2000 нМ	
1373086	24	49	78	83	86	84	8,9
1373087	23	20	67	70	64	65	22,6
1373089	36	62	84	92	91	92	4,0
1373090	43	49	69	81	80	82	5,4

1373097	41	64	84	89	92	91	1,3
1373098	43	69	80	87	89	89	2,3
1373099	19	37	68	84	83	86	13,8
1373101	9	41	66	83	85	92	20,5
1394140	5	42	80	78	85	88	19,6
1394142	5	49	73	87	89	91	16,4
1371966	4	55	77	88	88	87	11,5

Таблица 80

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в первичных мышиных гепатоцитах

№ ION	**% подавления**						**IC_{50} (нМ)**
	1,95 нМ	**7,81 нМ**	**31,25 нМ**	**125 нМ**	**500 нМ**	**2000 нМ**	
1394143	19	45	80	83	89	89	10,6
1394144	16	21	54	70	75	80	48,1
1394145	37	44	83	91	88	88	6,2
1394146	3	30	67	74	82	77	38,2
1394147	30	71	85	94	94	93	4,0
1394148	41	80	88	90	87	91	1,7
1394149	1	26	56	72	78	82	50,9
1394150	14	45	80	84	88	85	12,8
1394151	0	37	63	81	83	85	42,5
1394152	8	35	63	82	81	87	28,1
1371966	0	61	72	82	89	88	16,7

Пример 8. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных по отношению к человеческому HSD17B13, у мышей CD-1

Мыши CD-1 представляют собой многоцелевую мышиную модель, часто применяемую для тестирования на предмет безопасности и эффективности. В данном исследовании мышей CD-1 обрабатывали конъюгированными модифицированными олигонуклеотидами, отобранными после проведения исследований, описанных выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

Группам самцов мышей CD-1 в возрасте от 6 до 8 недель вводили путем подкожной инъекции один раз в неделю на протяжении шести недель (в общей сложности 7 процедур обработки) по 25 мг/кг конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов. Одной группе самцов мышей CD-1 путем инъекции вводили PBS. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последнего введения.

ИССЛЕДОВАНИЕ 1

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни азота мочевины в крови (BUN), альбумина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и креатинина (CREA) в плазме крови с использованием автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 81

Биохимические маркеры плазмы крови у самцов мышей CD-1

№ ION	**Альбумин (г/дл)**	**ALT (МЕ/л)**	**AST (МЕ/л)**	**CREA (мг/дл)**	**BUN (мг/дл)**
PBS	2,5	25	52	0,2	23
1310535	2,6	32	44	0,2	24
1371966	2,7	31	40	0,2	23
1371968	2,7	26	42	0,2	23
1371969	2,6	28	59	0,2	24
1371970	2,6	277	225	0,2	24
1371971	2,8	41	74	0,2	24
1371972	2,4	810	568	0,2	24
1371973	2,3	50	78	0,2	22
1371974	2,7	60	61	0,2	25
1371976	2,7	32	61	0,2	22
1371978	2,7	51	59	0,2	21
1371979	2,7	32	70	0,2	23

Значения веса тела и органов

Значения веса тела мышей CD-1 измеряли в дни 1 и 44, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, почек и селезенки, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 82

Значения веса тела и органов (в граммах)

№ ION	Вес тела (г)		Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
	День 1	День 44			
PBS	34	42	2,4	0,5	0,1
1310535	33	42	2,4	0,6	0,1
1371966	32	39	2,2	0,6	0,1
1371968	30	38	2,1	0,5	0,1
1371969	33	43	2,4	0,5	0,1
1371970	29	36	2,1	0,5	0,1
1371971	33	41	2,5	0,6	0,2
1371972	33	40	3,1	0,7	0,2
1371973	31	38	1,7	0,5	0,1
1371974	34	40	2,4	0,6	0,1
1371976	32	40	2,4	0,6	0,1
1371978	32	38	2,4	0,5	0,1
1371979	33	38	2,3	0,6	0,1

Гематологические анализы

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 83

Число клеток крови у мышей CD-1

№ ION	HCT (%)	PLT (10^9/л)
PBS	46	1155
1310535	50	1389
1371966	46	1415
1371968	47	1372

1371969	45	1059
1371970	48	1395
1371971	46	1244
1371972	44	1360
1371973	47	968
1371974	45	1362
1371976	49	1199
1371978	47	1417
1371979	48	1190

ИССЛЕДОВАНИЕ 2

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни азота мочевины в крови (BUN), альбумина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и креатинина (CREA) в плазме крови с использованием автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 84

Биохимические маркеры плазмы крови у самцов мышей CD-1

№ ION	**Альбумин (г/дл)**	**ALT (МЕ/л)**	**AST (МЕ/л)**	**CREA (мг/дл)**	**BUN (мг/дл)**
PBS	2,8	36	57	0,11	19
1371981	2,7	26	39	0,14	24
1373086	2,6	39	59	0,12	24
1373087	2,6	31	54	0,13	23
1373089	2,5	107	88	0,12	24
1373090	2,5	27	45	0,11	25
1373094	2,8	687	532	0,15	23
1373096	2,7	57	87	0,13	23
1373097	2,4	67	71	0,13	23
1373098	2,5	67	73	0,12	24

1373099	2,7	43	75	0,12	22
1373100	2,7	373	365	0,12	25
1373101	2,5	153	179	0,14	23

Значения веса тела и органов

Значения веса тела мышей CD-1 измеряли в дни 1 и 42, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, почек и селезенки, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 85

Значения веса тела и органов (в граммах)

№ ION	**Вес тела (г)**		**Печень (г)**	**Почка (г)**	**Селезенка (г)**
	День 1	**День 42**			
PBS	27	38	1,9	0,6	0,1
1371981	27	39	2,5	0,6	0,1
1373086	27	38	2,1	0,5	0,1
1373087	27	40	2,4	0,6	0,1
1373089	26	39	2,8	0,5	0,1
1373090	27	38	2,4	0,5	0,2
1373094	28	41	2,9	0,6	0,2
1373096	27	42	2,5	0,6	0,2
1373097	27	42	2,52	0,49	0,17
1373098	27	39	2,48	0,51	0,13
1373099	27	39	2,44	0,61	0,14
1373100	26	37	2,11	0,52	0,16
1373101	29	45	2,68	0,63	0,20

Гематологические анализы

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT), числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов (NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 86

Число клеток крови у мышей CD-1

№ ION	HCT (%)	PLT (10^3/мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	45	1150	19	3	77
1371981	46	1398	18	3	76
1373086	44	1415	17	3	74
1373087	42	1343	21	3	73
1373089	43	1216	21	3	72
1373090	42	1332	21	3	52
1373094	44	1307	24	3	68
1373096	47	1161	19	3	69
1373097	42	1394	25	3	67
1373098	44	1432	24	4	68
1373099	44	1201	20	3	75
1373100	41	1031	16	3	77
1373101	45	1236	28	4	65

ИССЛЕДОВАНИЕ 3

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни азота мочевины в крови (BUN), альбумина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), общего билирубина (TBIL) и креатинина (CREA) в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 87

Биохимические маркеры плазмы крови у самцов мышей CD-1

№ ION	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	CREA (мг/дл)	BUN (мг/дл)	TBIL (мг/дл)
PBS	2,8	25	56	0,1	26	0,2
1394140	2,9	38	72	0,2	24	0,2

1394142	2,5	67	92	0,1	23	0,2
1394143	2,7	30	55	0,1	22	0,2
1394144	2,7	37	69	0,1	24	0,2
1394145	2,7	50	67	0,1	25	0,1
1394146	2,8	142	203	0,1	24	0,2
1394147	2,5	63	80	0,1	25	0,1
1394148	3,1	219	193	0,1	23	0,2
1394149	2,9	746	757	0,2	25	0,3
1394150	2,7	608	451	0,1	22	0,2

Значения веса тела и органов

Значения веса тела мышей CD-1 измеряли в дни 1 и 39, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, почек и селезенки, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 88

Значения веса тела и органов (в граммах)

№ ION	**Вес тела (г)**		**Печень (г)**	**Почка (г)**	**Селезенка (г)**
	День 1	**День 39**			
PBS	29	36	1,8	0,5	0,1
1394140	28	36	2,0	0,5	0,1
1394142	30	38	1,8	0,5	0,2
1394143	29	37	2,1	0,5	0,1
1394144	29	37	2,1	0,5	0,1
1394145	30	38	2,4	0,5	0,2
1394146	29	37	2,1	0,5	0,1
1394147	31	38	2,5	0,5	0,2
1394148	29	37	2,6	0,5	0,2
1394149	27	35	2,3	0,4	0,1
1394150	27	35	2,3	0,5	0,2

Гематологические анализы

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT), числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов

(NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 89

Число клеток крови у мышей CD-1

№ ION	HCT (%)	PLT (10^3/мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	53	1271	17	3	74
1394140	52	1221	20	3	72
1394142	50	1249	28	3	64
1394143	50	1165	17	3	76
1394144	49	1090	18	3	75
1394145	52	1292	21	3	73
1394146	50	1382	27	3	66
1394147	52	1343	22	3	69
1394148	52	1286	27	3	64
1394149	46	1613	26	3	66
1394150	47	1444	13	2	79

Пример 9. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на человеческий HSD17B13, у крыс линии Спрег-Доули

Крысы линии Спрег-Доули представляют собой многоцелевую модель, используемую для оценивания безопасности и эффективности. В данном исследовании крыс обрабатывали конъюгированными модифицированными олигонуклеотидами Ionis из исследований, описанных в примерах выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

Крыс линии Спрег-Доули выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили *ad libitum* стандартным кормом для крыс Purina. Группам по 4 крысы линии Спрег-Доули в каждой еженедельно вводили путем подкожной инъекции по 25 мг/кг конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов на протяжении 6 недель (всего 7 доз). Через 72 часа после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и органы, мочу и плазму крови собирали для дополнительного анализа.

ИССЛЕДОВАНИЕ 1

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни аминотрансфераз в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланинтрансаминазы) и AST (аспартаттрансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Также измеряли уровни креатинина (CREA), альбумина и азота мочевины в крови (BUN) в плазме крови с помощью того же клинического биохимического анализатора, и результаты также представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 90

Биохимические маркеры плазмы крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	**Альбумин (г/дл)**	**ALT (МЕ/л)**	**AST (МЕ/л)**	**CREA (мг/дл)**	**BUN (мг/дл)**
PBS	3,4	34	53	0,3	13
1310535	3,2	35	68	0,3	14
1371966	3,5	33	66	0,3	16
1371968	3,8	36	57	0,4	16
1371969	3,0	25	68	0,3	16
1371970	3,4	48	101	0,3	15
1371971	3,6	34	72	0,3	16
1371972	3,5	51	76	0,4	15
1371973	3,6	36	62	0,3	14
1371974	3,3	37	76	0,4	15
1371976	3,4	31	55	0,3	15
1371978	3,4	37	67	0,3	15
1371979	3,5	117	122	0,3	12

Гематологические анализы

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 91

Число клеток крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	HCT (%)	PLT (10^9/л)
PBS	47	849
1310535	43	954
1371966	46	844
1371968	47	1010
1371969	43	810
1371970	48	1016
1371971	46	893
1371972	46	1019
1371973	44	857
1371974	46	930
1371976	45	843
1371978	45	900
1371979	47	1077

Функция почек

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции почек измеряли уровни общего белка и креатинина в моче с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Значения соотношения общего белка и креатинина (соотношения P/C) представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 92

Соотношение общего белка и креатинина у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Соотношение P/C в моче
PBS	0,5
1310535	0,4
1371966	0,8
1371968	0,7

1371969	0,6
1371970	0,6
1371971	1,1
1371972	0,4
1371973	0,7
1371974	0,8
1371976	0,7
1371978	0,5
1371979	0,8

Значения веса тела и органов

Значения веса тела крыс линии Спрег-Доули измеряли в дни 1 и 40, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, сердца, селезенки и почек, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 93

Значения веса тела и органов у крыс линии Спрег-Доули (в граммах)

№ ION	**Вес тела (г)**		**Печень (г)**	**Почка (г)**	**Селезенка (г)**
	День 1	**День 40**			
PBS	140	464	18	3,2	1,1
1310535	152	476	20	3,7	1,5
1371966	150	437	17	3,1	1,0
1371968	147	419	15	2,9	1,0
1371969	151	423	16	3,5	2,0
1371970	151	440	16	2,9	1,1
1371971	138	406	17	3,1	1,4
1371972	144	424	12	2,7	1,0
1371973	141	401	14	3,0	1,3
1371974	143	443	16	3,0	1,1
1371976	126	412	16	2,8	1,0
1371978	155	452	17	3,3	1,3
1371979	148	458	19	3,1	1,3

ИССЛЕДОВАНИЕ 2

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни аминотрансфераз в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланинтрансаминазы) и AST (аспартаттрансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Также измеряли уровни креатинина (CREA), альбумина и азота мочевины в крови (BUN) в плазме крови с помощью того же клинического биохимического анализатора, и результаты также представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 94

Биохимические маркеры плазмы крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	**Альбумин (г/дл)**	**ALT (МЕ/л)**	**AST (МЕ/л)**	**CREA (мг/дл)**	**BUN (мг/дл)**
PBS	3,6	33	56	0,3	16
1371981	3,7	35	57	0,3	17
1373086	3,7	35	87	0,4	19
1373087	3,3	33	64	0,4	18
1373089	3,7	92	129	0,3	18
1373090	3,5	38	72	0,4	18
1373094	3,7	187	311	0,4	16
1373096	3,3	69	171	0,3	18
1373097	3,2	40	86	0,3	17
1373098	3,8	37	74	0,3	17
1373099	3,6	33	60	0,4	16
1373100	3,1	39	115	0,3	20
1373101	3,4	37	80	0,3	14

Гематологические анализы

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов (NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 95

Число клеток крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	HCT (%)	PLT (10^3/мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	51	709	14	3	72
1371981	52	769	11	2	84
1373086	47	921	8	2	88
1373087	50	764	6	3	89
1373089	49	1217	7	3	88
1373090	50	766	10	4	85
1373094	53	943	14	2	81
1373096	61	376	6	3	89
1373097	49	746	5	3	90
1373098	49	929	10	3	85
1373099	47	717	8	3	85
1373100	42	823	6	4	87
1373101	48	693	7	3	87

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции почек измеряли уровни общего белка и креатинина в моче с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Значения соотношения общего белка и креатинина (соотношения P/C) представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 96

Соотношение общего белка и креатинина у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Соотношение P/C в моче
PBS	1,0
1371981	1,7
1373086	1,5
1373087	1,7

1373089	1,5
1373090	1,3
1373094	3,3
1373096	1,5
1373097	1,3
1373098	1,2
1373099	1,9
1373100	0,9
1373101	1,7

Значения веса тела и органов

Значения веса тела крыс линии Спрег-Доули измеряли в дни 1 и 44, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, сердца, селезенки и почек, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 97

Значения веса тела и органов у крыс линии Спрег-Доули (в граммах)

№ ION	**Вес тела (г)**		**Печень (г)**	**Почка (г)**	**Селезенка (г)**
	День 1	**День 44**			
PBS	146	458	19	3,1	1,0
1371981	141	424	21	3,4	1,1
1373086	151	434	19	3,0	1,8
1373087	143	433	19	3,3	1,3
1373089	149	431	21	3,5	2,1
1373090	142	453	19	3,2	1,3
1373094	142	449	19	3,2	1,4
1373096	149	460	23	3,6	3,2
1373097	136	400	17	3,3	2,2
1373098	130	389	20	2,9	1,5
1373099	152	421	16	2,9	1,6
1373100	146	453	19	4,2	2,3
1373101	140	412	17	2,9	1,5

ИССЛЕДОВАНИЕ 3

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни аминотрансфераз в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланинтрансаминазы) и AST (аспартаттрансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Также измеряли уровни креатинина (CREA), альбумина, общего билирубина (TBIL) и азота мочевины в крови (BUN) в плазме крови с помощью того же клинического биохимического анализатора, и результаты также представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 98

Биохимические маркеры плазмы крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	**Альбумин (г/дл)**	**ALT (МЕ/л)**	**AST (МЕ/л)**	**CREA (мг/дл)**	**BUN (мг/дл)**	**TBIL (мг/дл)**
PBS	3,2	41	62	0,3	18	0,2
1394140	3,6	48	123	0,4	20	0,3
1394142	3,0	57	136	0,4	23	0,2
1394143	3,3	122	201	0,3	19	0,4
1394144	3,2	38	73	0,4	18	0,1
1394145	3,6	112	187	0,4	17	0,2
1394146	3,4	54	98	0,4	20	0,2
1394147	3,1	53	110	0,3	18	0,2
1394148	3,5	45	57	0,4	19	0,3
1394149	3,7	94	102	0,5	27	0,3
1394150	3,8	60	83	0,4	19	0,2

Гематологические анализы

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов (NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 99

Число клеток крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	HCT (%)	PLT (тыс./мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	52	795	12	3	84
1394140	45	876	8	3	88
1394142	47	768	4	3	90
1394143	59	1277	11	2	80
1394144	51	574	6	3	87
1394145	51	806	12	2	82
1394146	48	1052	11	2	81
1394147	49	922	8	3	85
1394148	49	1134	12	3	84
1394149	46	1816	14	3	80
1394150	52	1094	12	3	83

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции почек измеряли уровни общего белка и креатинина в моче с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400c, Мелвилл, Нью-Йорк). Значения соотношения общего белка и креатинина (соотношения P/C) представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 100

Соотношение общего белка и креатинина у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Соотношение P/C в моче
PBS	0,8
1394140	1,6
1394142	1,1
1394143	1,3
1394144	1,3
1394145	1,1
1394146	1,8
1394147	1,5

1394148	1,0
1394149	1,1
1394150	1,9

Значения веса тела и органов

Значения веса тела крыс линии Спрег-Доули измеряли в дни 1 и 42, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, сердца, селезенки и почек, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 101

Значения веса тела и органов у крыс линии Спрег-Доули (в граммах)

№ ION	**Вес тела (г)**		**Печень (г)**	**Почка (г)**	**Селезенка (г)**
	День 1	**День 42**			
PBS	270	503	19	3,0	0,9
1394140	263	440	19	3,0	1,5
1394142	258	370	13	2,9	1,5
1394143	257	393	16	2,9	1,1
1394144	254	461	18	3,2	1,5
1394145	266	475	21	3,4	1,4
1394146	268	444	17	3,1	1,7
1394147	258	401	17	3,2	2,0
1394148	267	447	21	3,0	1,5
1394149	261	422	20	5,8	1,4
1394150	251	423	18	3,0	1,2

Пример 10. Измерение вязкости модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на человеческий HSD17B13

Измеряли вязкость конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов, отобранных после исследований, описанных выше.

Конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды (в пределах диапазона 32-38 мг) помещали в отдельные стеклянные флаконы; добавляли по примерно 100 мкл воды в каждый флакон, и конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды

растворяли в растворе путем нагревания флаконов до 55^{0}C. Часть предварительно нагретого образца объемом 75 мкл отмеряли пипеткой в микровискозиметр (вискозиметр PAC Cambridge Viscosity). Температуру в микровискозиметре устанавливали на 25^{0}C и измеряли вязкость образца. Часть каждого образца объемом 75 мкл затем объединяли с оставшейся частью исходного образца, которую затем разбавляли для считывания показаний в УФ-диапазоне при 260 нм (прибор Cary UV). Данные представлены в приведенной ниже таблице. Соединения, характеризующиеся вязкостью менее 40 сП согласно данному анализу, в целом являются подходящими для применения в терапии.

Таблица 102

Вязкость модифицированных олигонуклеотидов

ID соединения	**Концентрация по весу (мг/мл)**	**Концентрация согласно показаниям в УФ-диапазоне (мг/мл)**	**Вязкость (сП)**
1310535	300	206	6
1371966	300	223	10
1371974	300	207	8
1371976	300	254	64
1371978	300	219	7
1371979	300	244	10
1373086	300	215	7
1373087	300	219	9
1373090	300	191	8
1373097	300	222	6
1373098	300	203	5
1373099	300	242	6
1373101	300	205	11
1394140	300	197	10
1394141	300	225	9
1394142	300	271	24
1394143	300	250	11
1394144	300	257	32
1394145	300	263	10

1394146	300	289	11
1394147	300	246	15
1394148	300	205	9
1394149	300	304	14
1394150	300	202	16
1394151	300	223	8
1394152	300	225	24
1371976	200	151	16

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896.

2. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896.

3. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 8-2896.

4. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 смежных нуклеиновых оснований, характеризующийся 100% комплементарностью по отношению к фрагменту равной длины из нуклеиновых оснований 3439-3454, 3552-3567, 3754-3769, 3963-3978, 4406-4421, 4123-4138, 4139-4154, 4991-5006, 5045-5060, 5662-5677, 6476-6491, 6478-6493, 17992-18007, 21138-21153, 21415-21430, 21442-21457 или 21597-21612 из SEQ ID NO: 2, и где последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарной по отношению к SEQ ID NO: 2.

5. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую любую из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448, 1595 и 819.

6. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448, 1595 и 819.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным SEQ ID NO: 2 по всей длине олигонуклеотида.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из по меньшей мере одной модифицированной межнуклеозидной связи, по меньшей мере одного модифицированного нуклеозида, содержащего модифицированный сахарный фрагмент, и по меньшей мере одного модифицированного нуклеозида, содержащего модифицированное нуклеиновое основание.

9. Соединение по п. 8, где модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

10. Соединение по п. 8 или п. 9, где по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида является 2’-замещенным нуклеозидом или бициклическим нуклеозидом.

11. Соединение по п. 10, где бициклический сахарный фрагмент в бициклическом нуклеозиде выбран из группы, состоящей из 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-$(CH_2)_2$-O-2' (ENA) и 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (cEt).

12. Соединение по любому из пп. 8-11, где модифицированный нуклеозид представляет собой 2’-O-метоксиэтилнуклеозид.

13. Соединение по любому из пп. 8-12, где модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно примыкая к ним, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахарный фрагмент.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где модифицированный сахарный фрагмент каждого нуклеозида каждого флангового сегмента выбран из 2’-O-Me-, 2’-MOE- и cEt-сахарных фрагментов.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

18. Соединение по любому из пп. 1-15, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид 5’-концевого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом сахарные фрагменты нуклеозидов 3’-концевого флангового сегмента предусматривают 5’-cEt-cEt-cEt-MOE-3’; при этом

каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

19. Соединение по любому из пп. 1-15, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных 2’-дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид 5’-концевого флангового сегмента предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждый сахарный фрагмент в нуклеозидах 3’-концевого флангового сегмента выбран из cEt- и 2’-MOE-сахарных фрагментов; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

20. Соединение по любому из пп. 1-15, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом гэп-сегмент в направлении от 5’- к 3’-концу состоит из одного дезоксинуклеозида, одного 2'-О-метилнуклеозида и восьми дезоксинуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

21. Соединение по любому из пп. 1-15, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом нуклеозиды гэп-сегмента выбраны из дезоксинуклеозидов, cEt-нуклеозидов и 2’-MOE-нуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов предусматривает cEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где соединение является однонитевым.

23. Соединение по любому из пп. 1-21, где модифицированный олигонуклеотид является гибридизированным со вторым олигонуклеотидом с образованием двунитевого антисмыслового соединения.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где по меньшей мере один из нуклеотидов в модифицированном олигонуклеотиде является рибонуклеотидом.

25. Соединение по любому из пп. 1-23, где по меньшей мере один из нуклеотидов в модифицированном олигонуклеотиде является дезоксирибонуклеотидом.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов.

28. Соединение по любому из пп. 1-25, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

29. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448, 1595 и 819, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

30. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448 и 1595, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; при этом 5'-концевой фланговый сегмент и 3'-концевой фланговый сегмент содержат cEt-сахара; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

31. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 819, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из девяти связанных 2'-дезоксинуклеозидов;

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

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид 5'-концевого флангового сегмента содержит cEt-сахар; при этом сахарные остатки в нуклеозидах 3'-концевого флангового сегмента предусматривают 5'-cEt-cEt-cEt-MOE-3'; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

32. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из SEQ ID NO: 1595, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

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

3’-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

при этом гэп-сегмент расположен между 5’-концевым фланговым сегментом и 3’-концевым фланговым сегментом, и при этом гэп-сегмент в направлении от 5’- к 3’-концу состоит из одного дезоксинуклеозида, одного 2'-О-метилнуклеозида и восьми дезоксинуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов содержит cEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, содержащее конъюгированную группу.

34. Соединение по п. 33, где конъюгированная группа содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 GalNAc-лиганда.

35. Соединение по п. 33 или п. 34, где конъюгированная группа содержит конъюгирующий линкер, состоящий из одинарной связи.

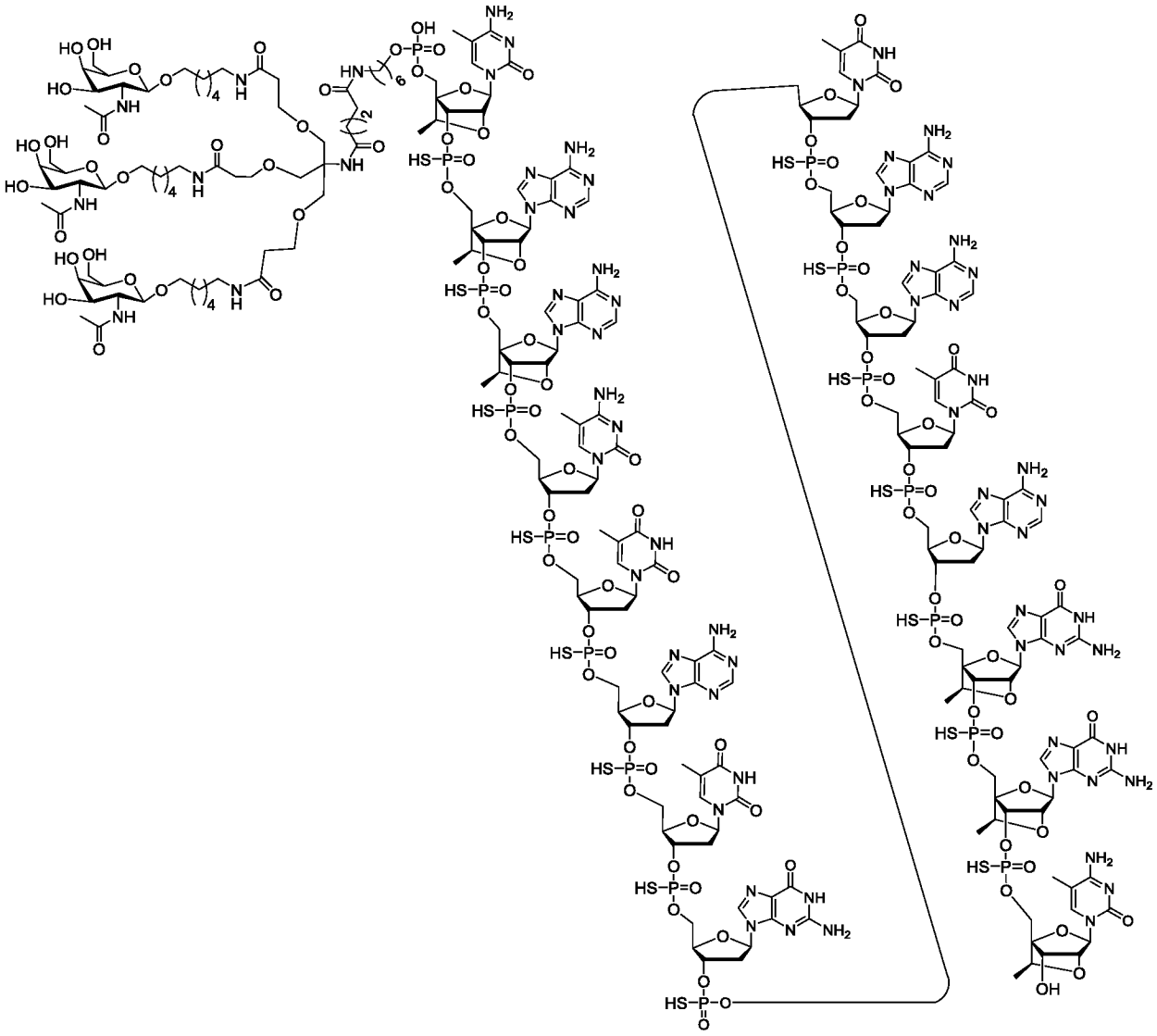
36. Соединение по любому из пп. 33-35, где конъюгированная группа содержит расщепляемый линкер.

37. Соединение по любому из пп. 33-36, где конъюгированная группа содержит конъюгирующий линкер, содержащий 1-3 линкерных нуклеозида.

38. Соединение по любому из пп. 33-37, где конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5’-конце модифицированного олигонуклеотида.

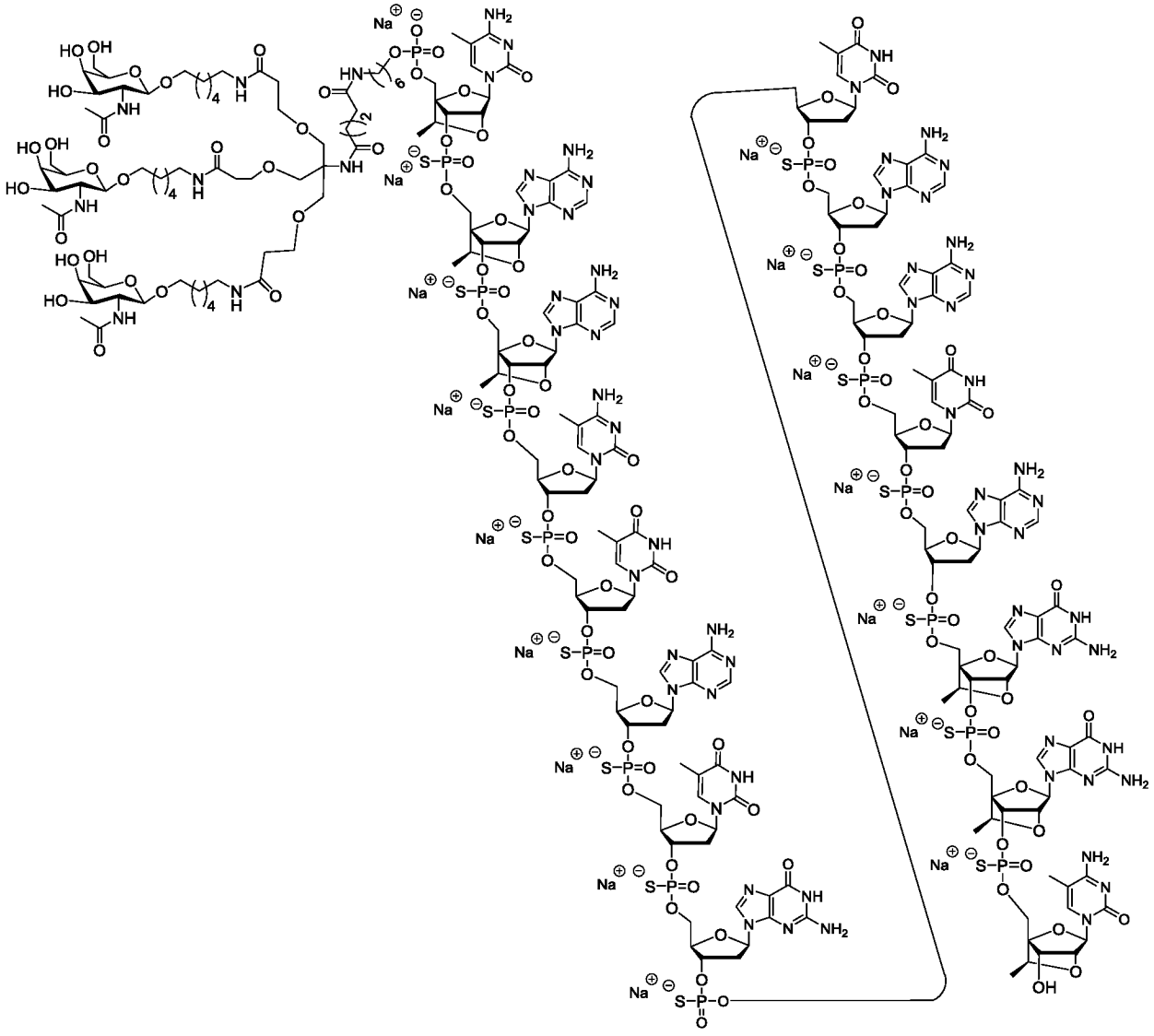
39. Соединение по любому из пп. 33-37, где конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3’-конце модифицированного олигонуклеотида.

40. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



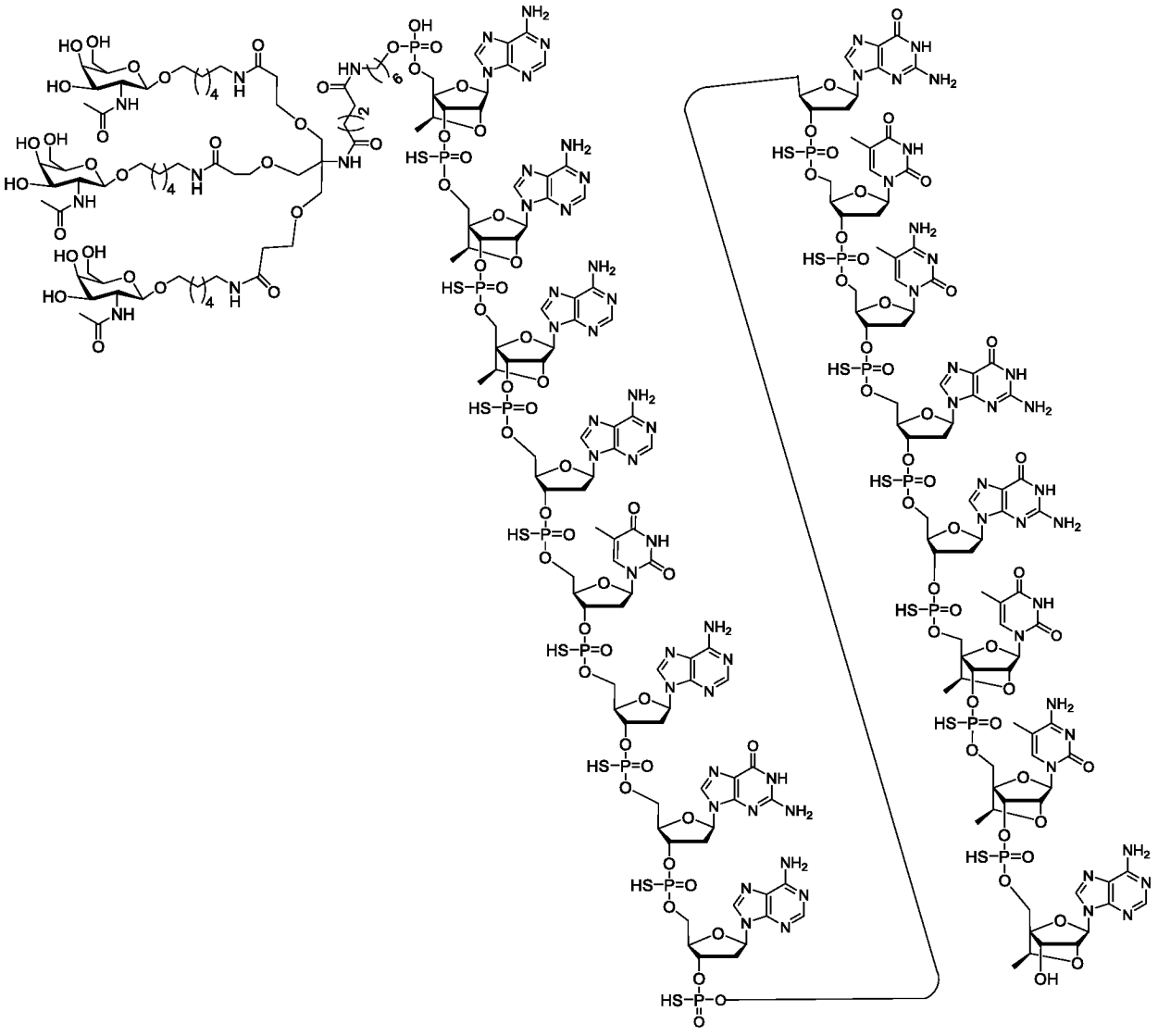
(SEQ ID NO: 286) или его соль.

41. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



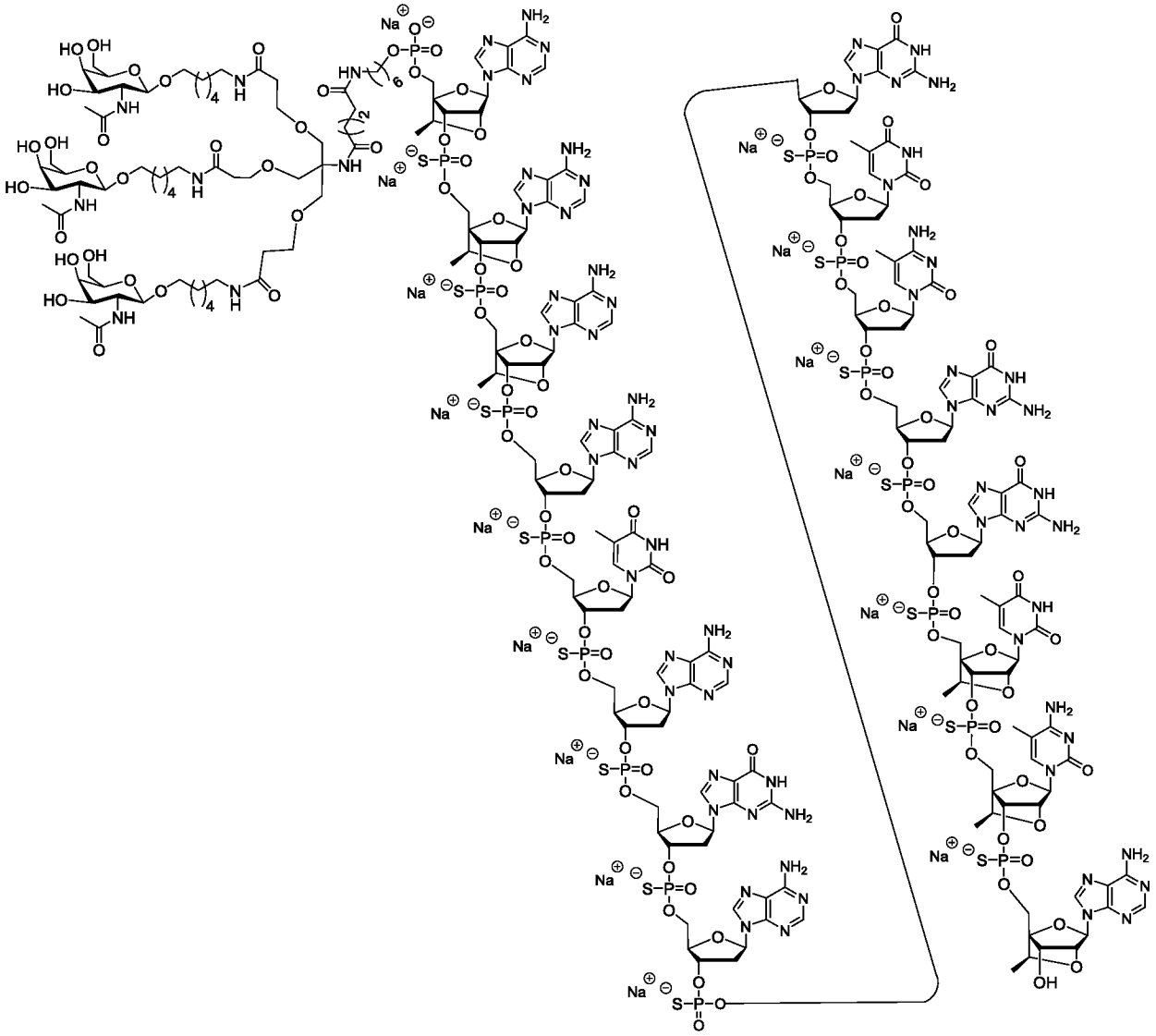
(SEQ ID NO: 286).

42. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



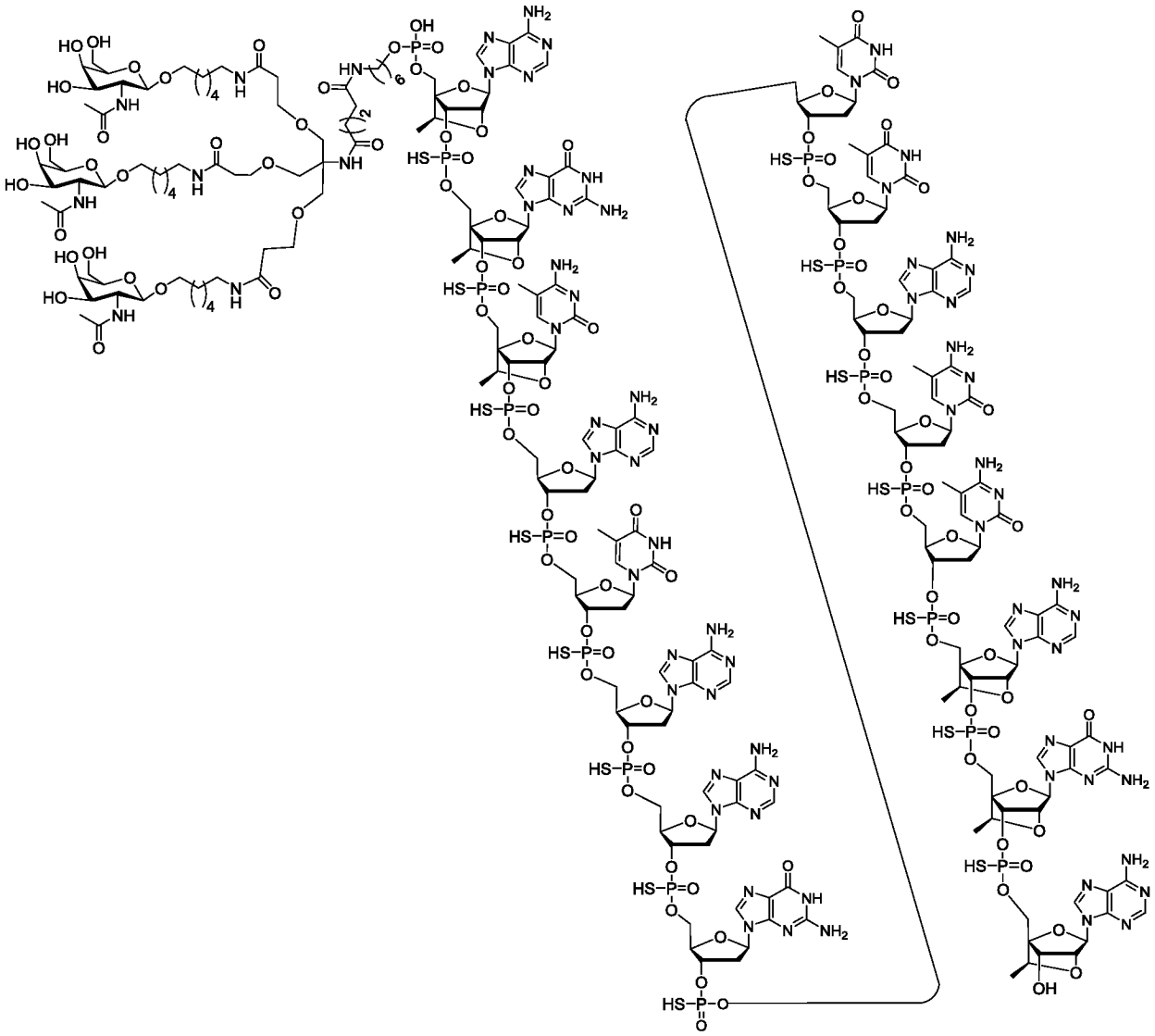
(SEQ ID NO: 817) или его соль.

43. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



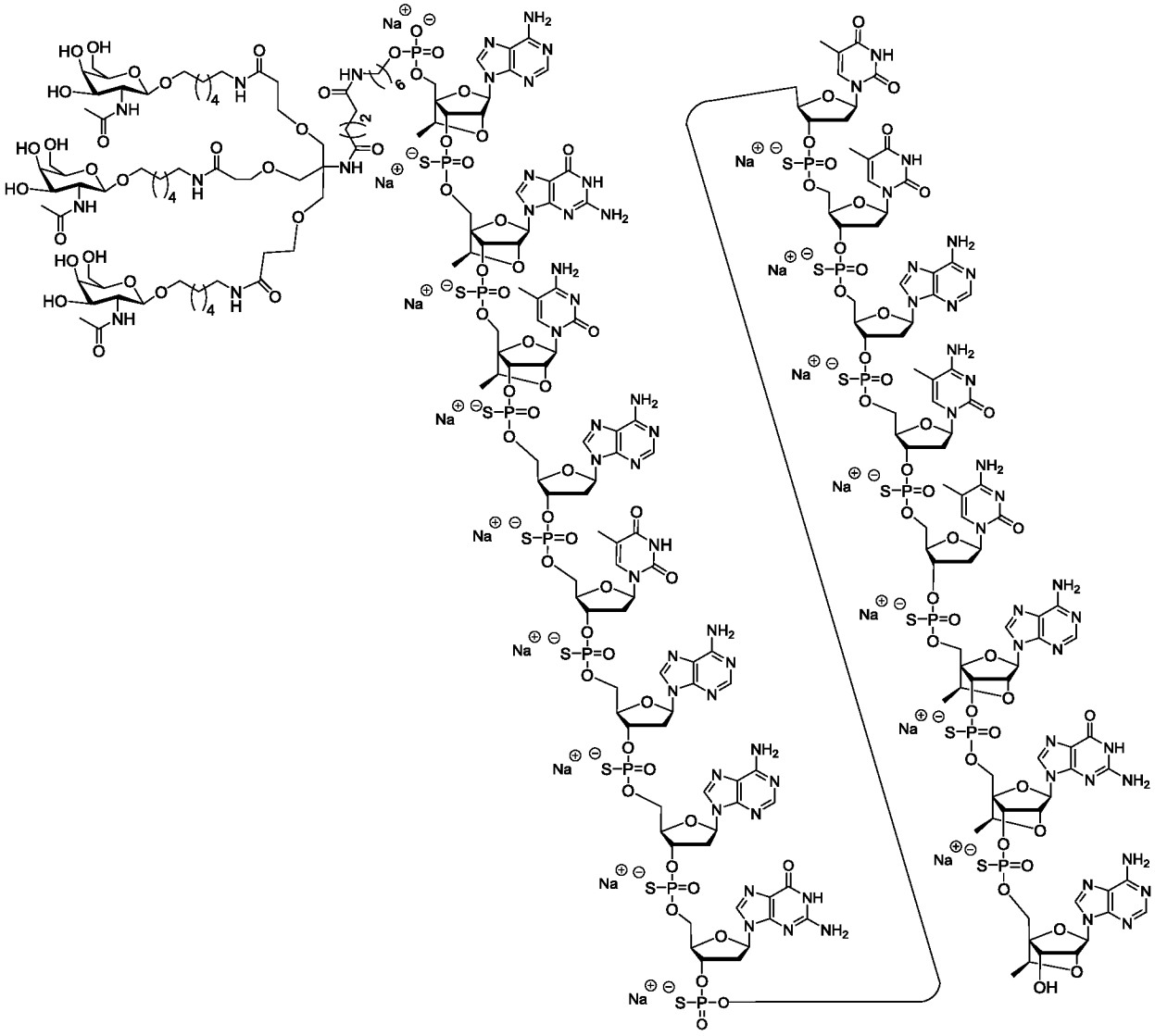
(SEQ ID NO: 817).

44. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



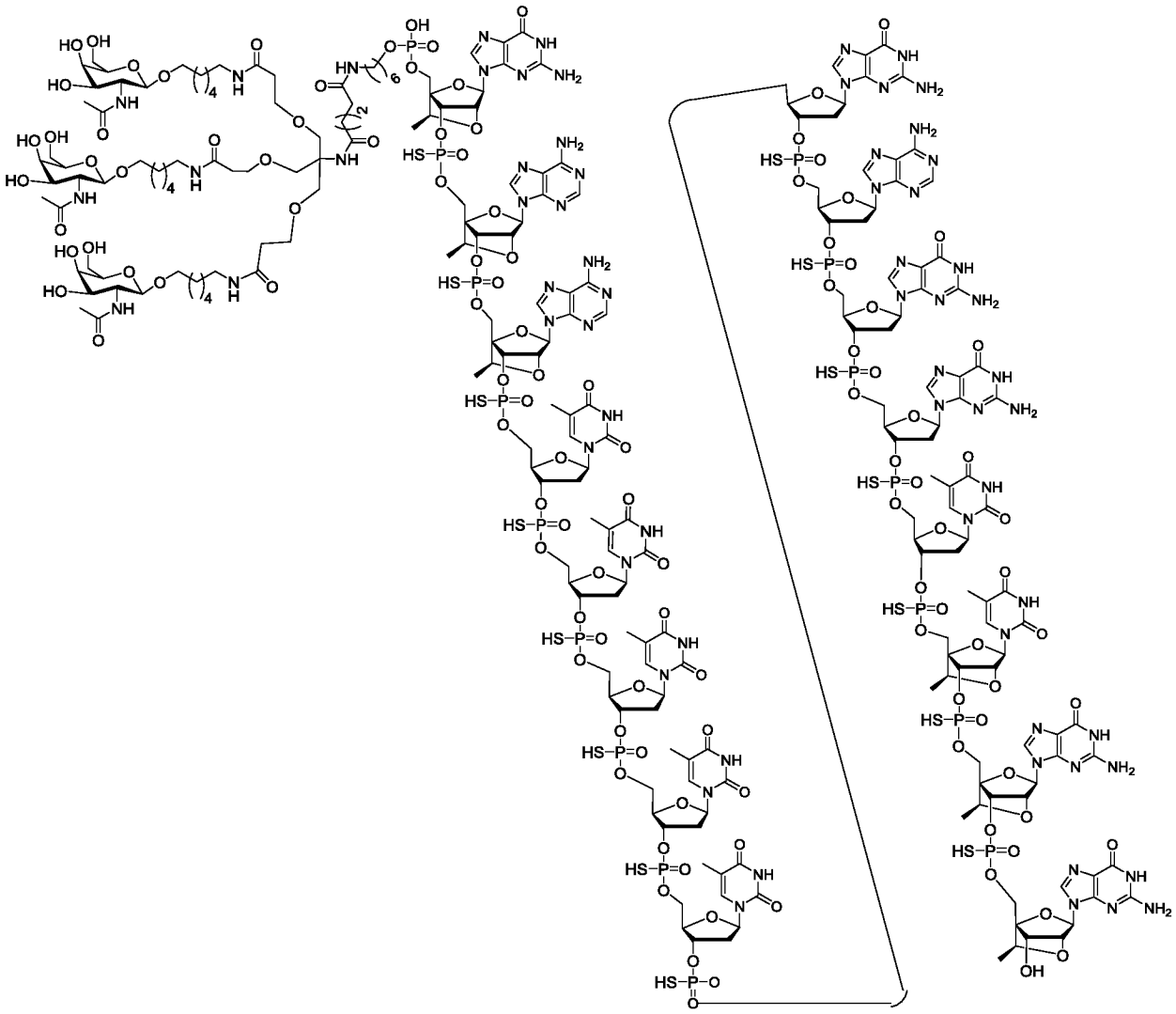
(SEQ ID NO: 983) или его соль.

45. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



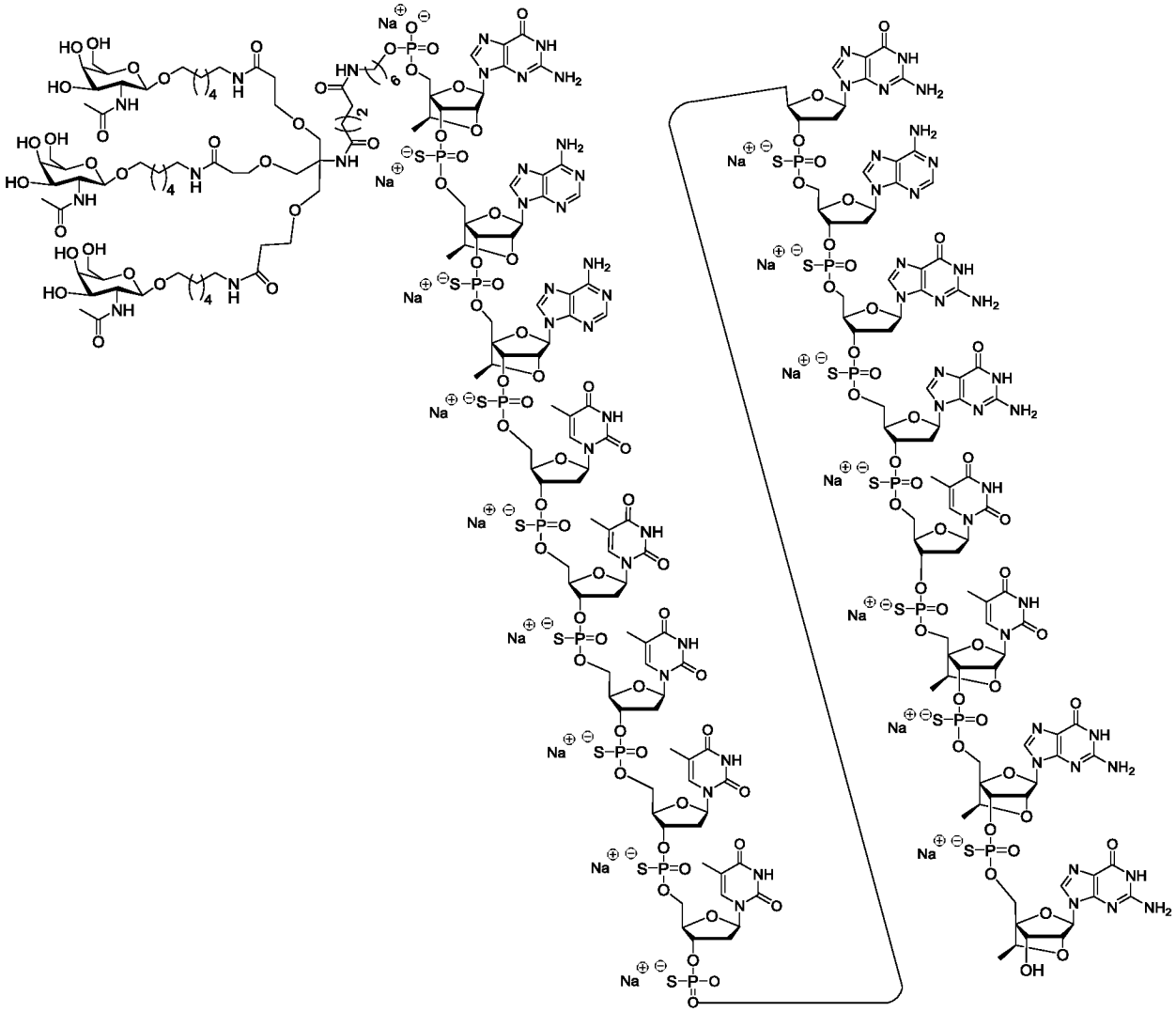
(SEQ ID NO: 983).

46. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



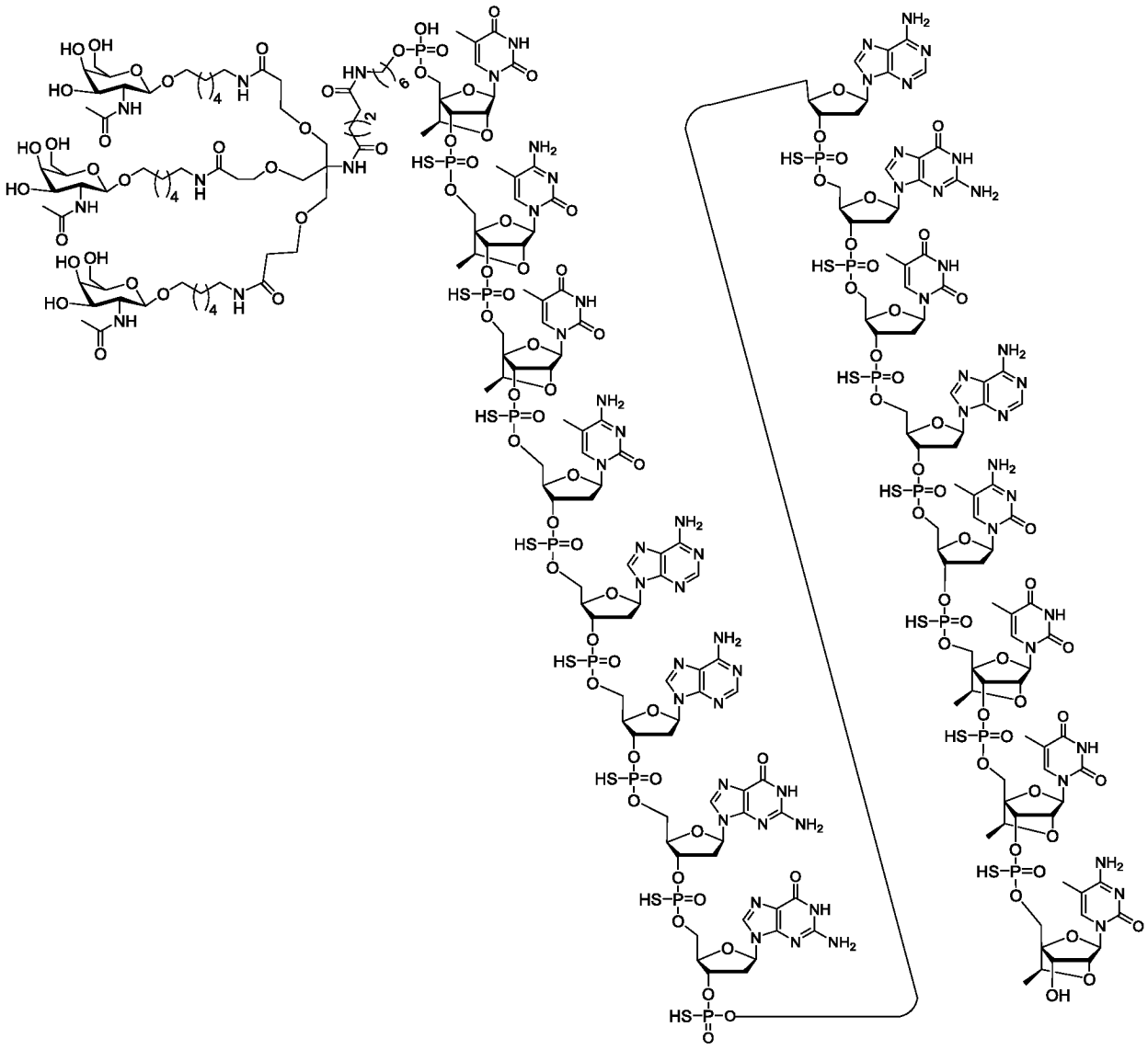
(SEQ ID NO: 1215) или его соль.

47. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



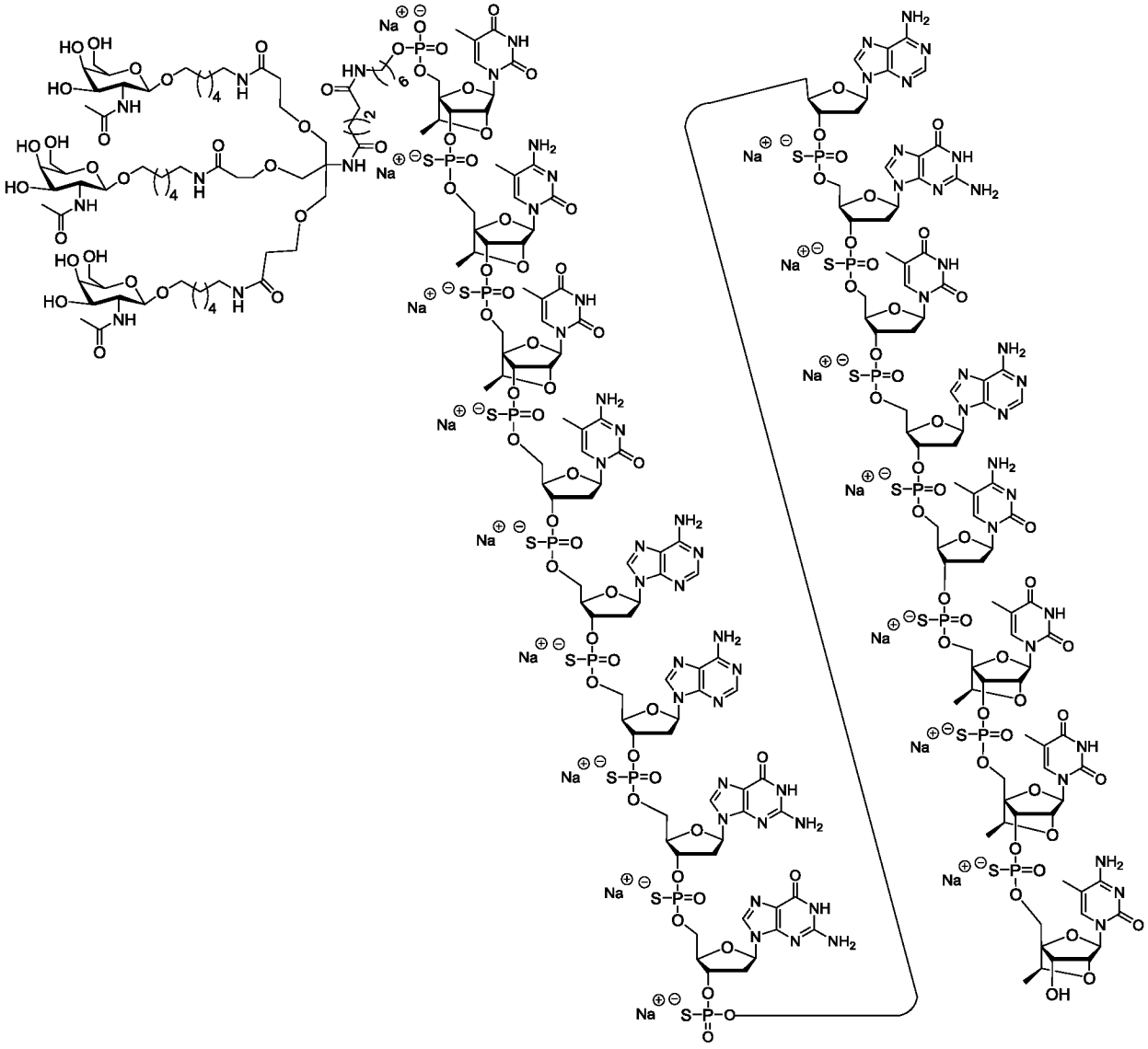
(SEQ ID NO: 215).

48. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



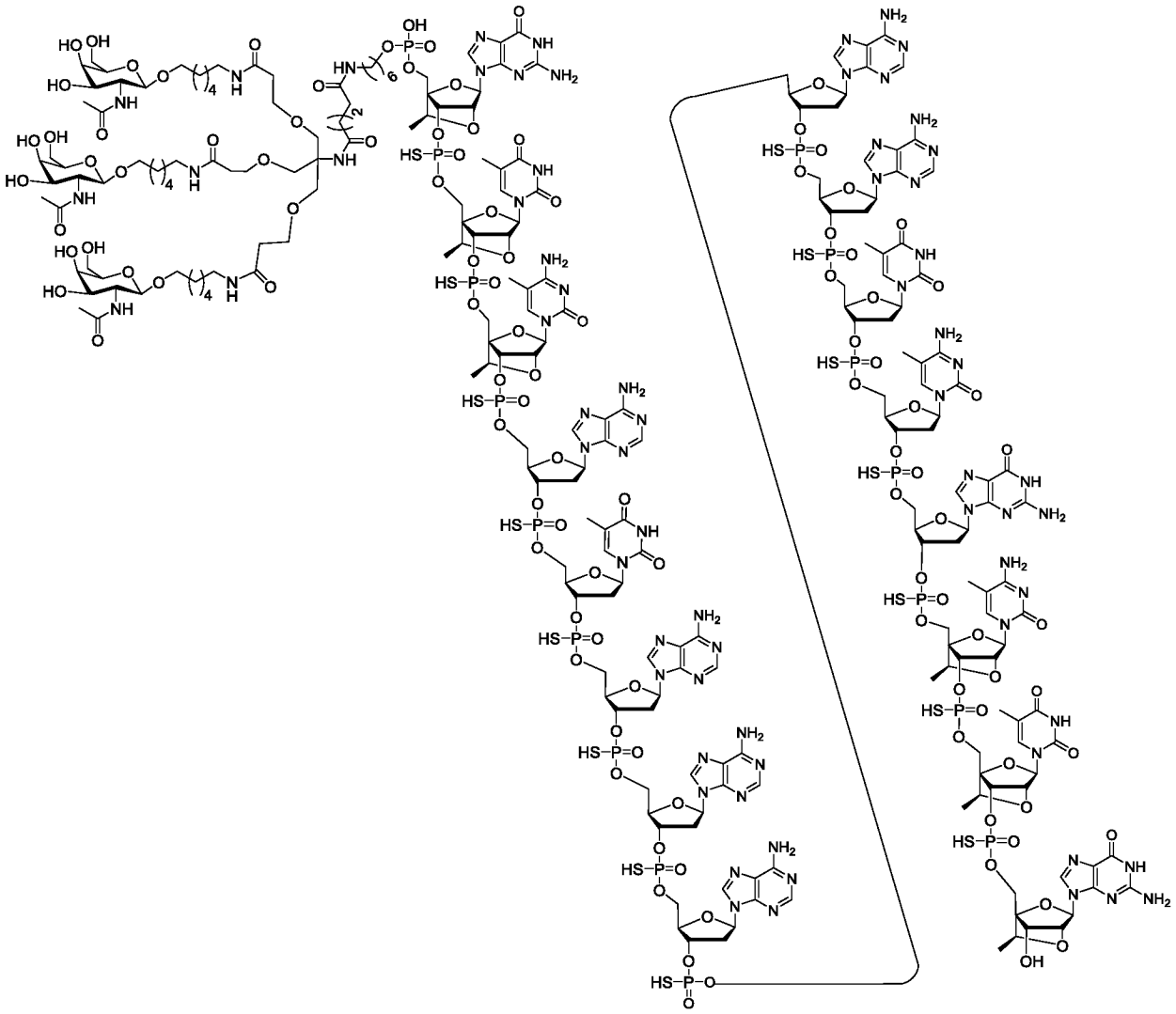
(SEQ ID NO: 747) или его соль.

49. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



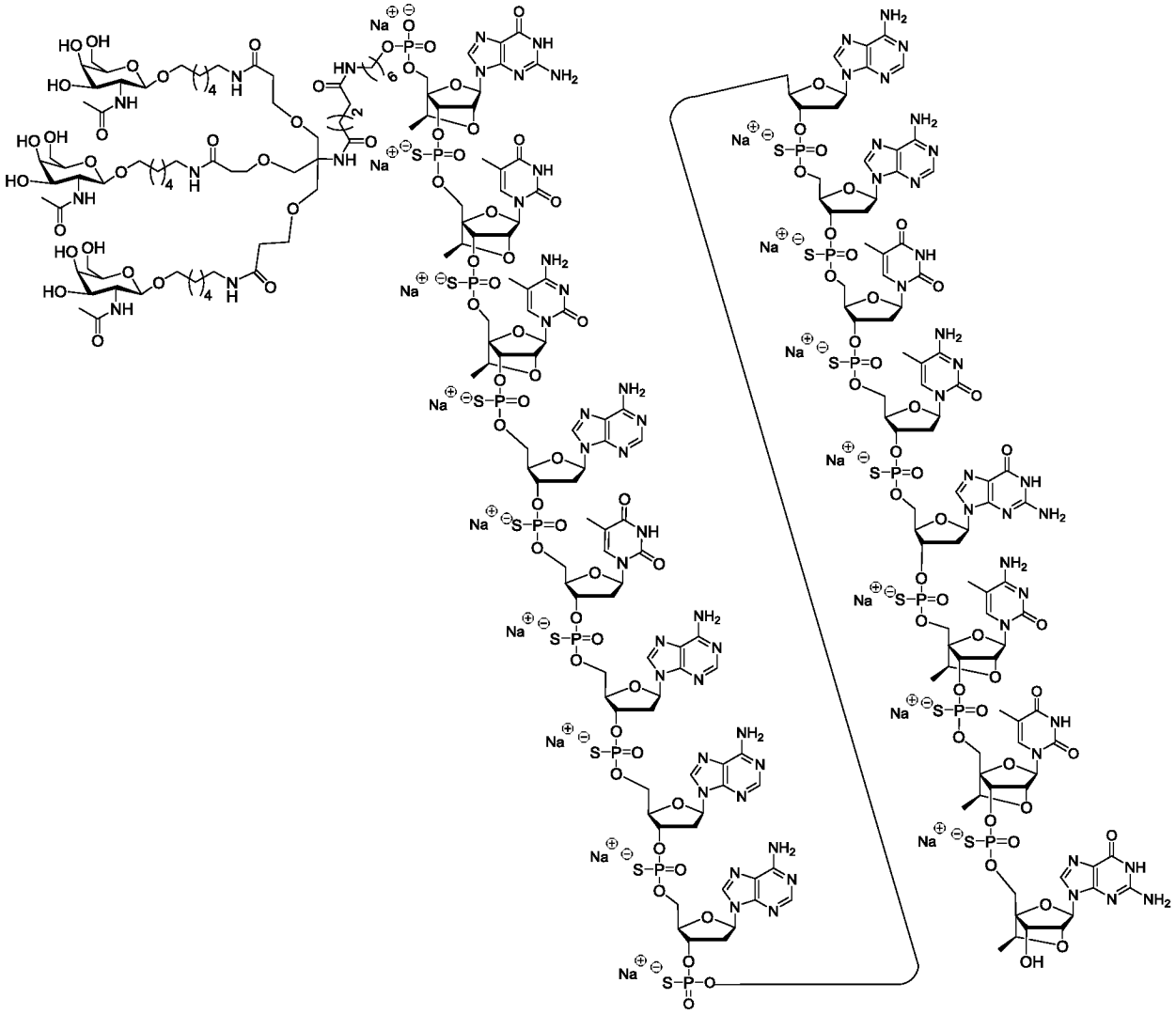
(SEQ ID NO: 747).

50. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



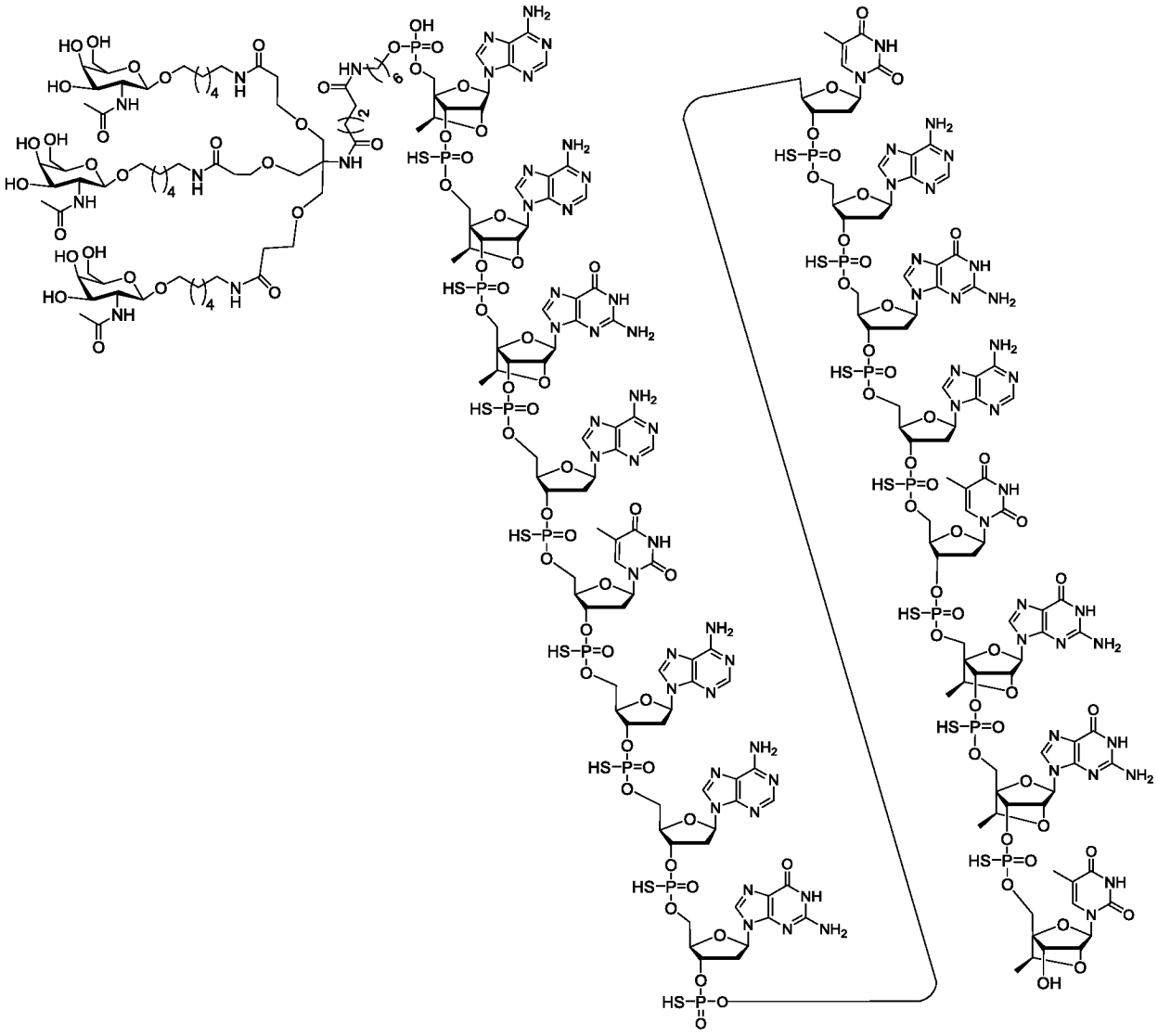
(SEQ ID NO: 43) или его соль.

51. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



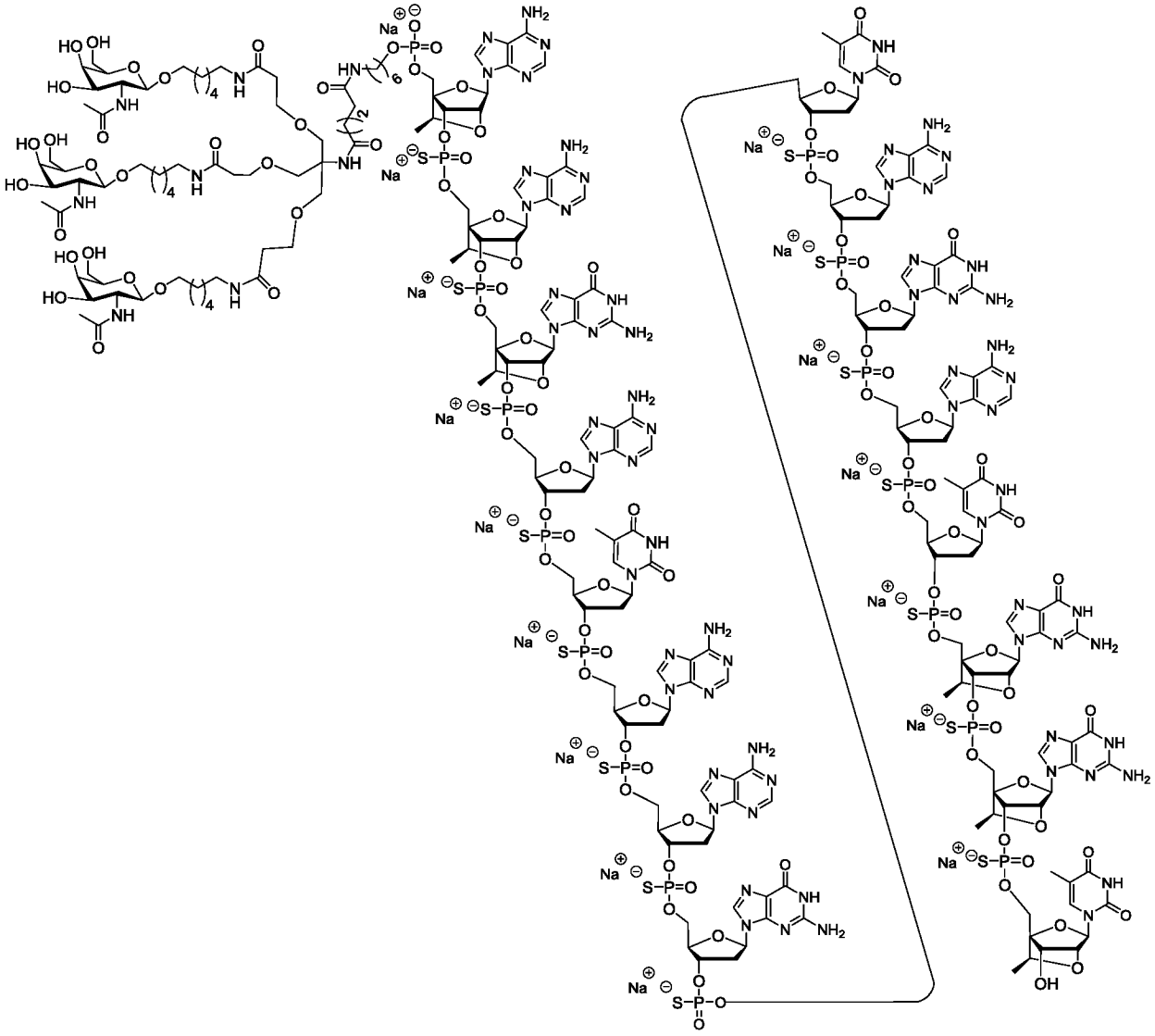
(SEQ ID NO: 43).

52. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



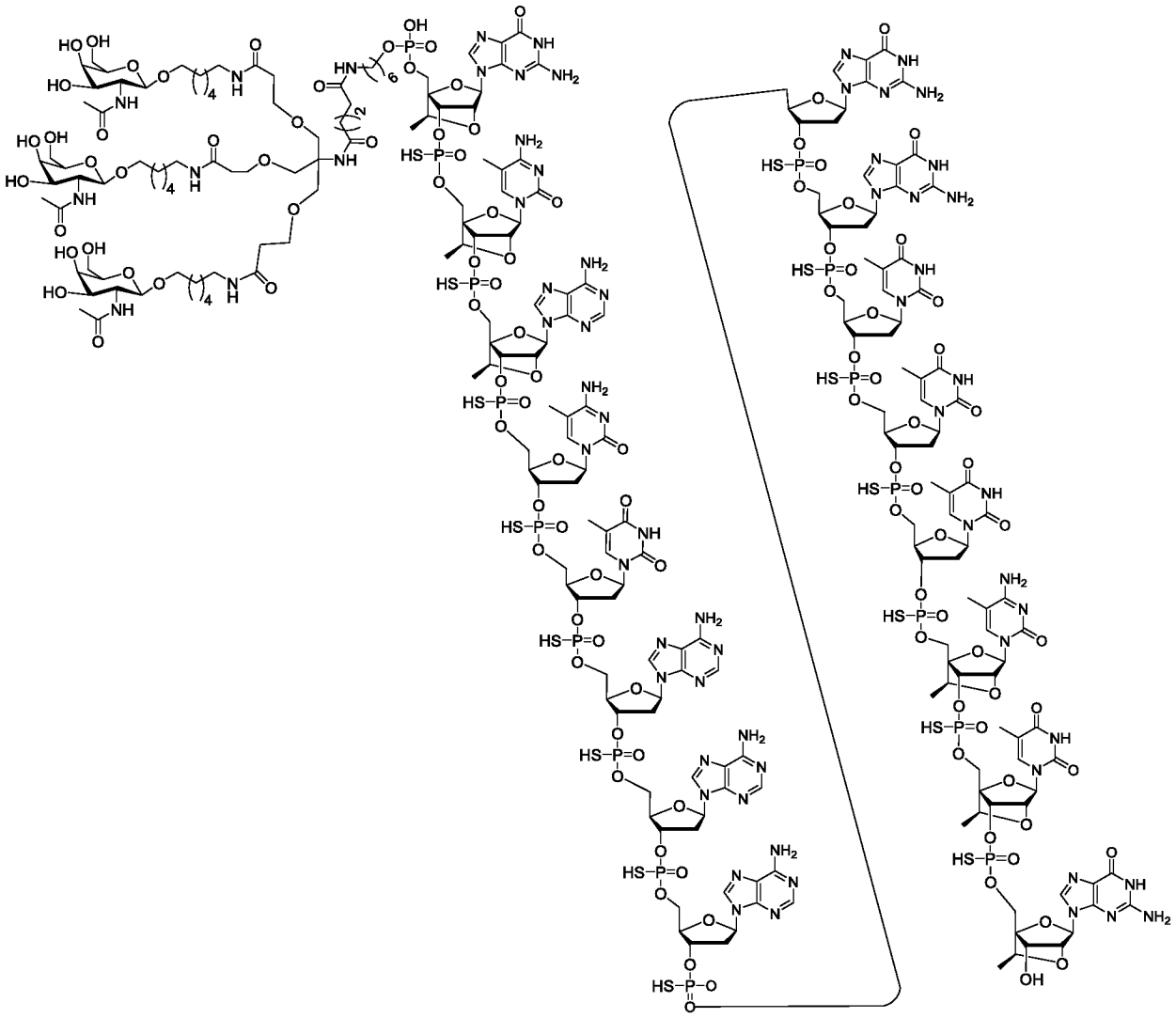
(SEQ ID NO: 355) или его соль.

53. Соединение в соответствии со следующей структурой:



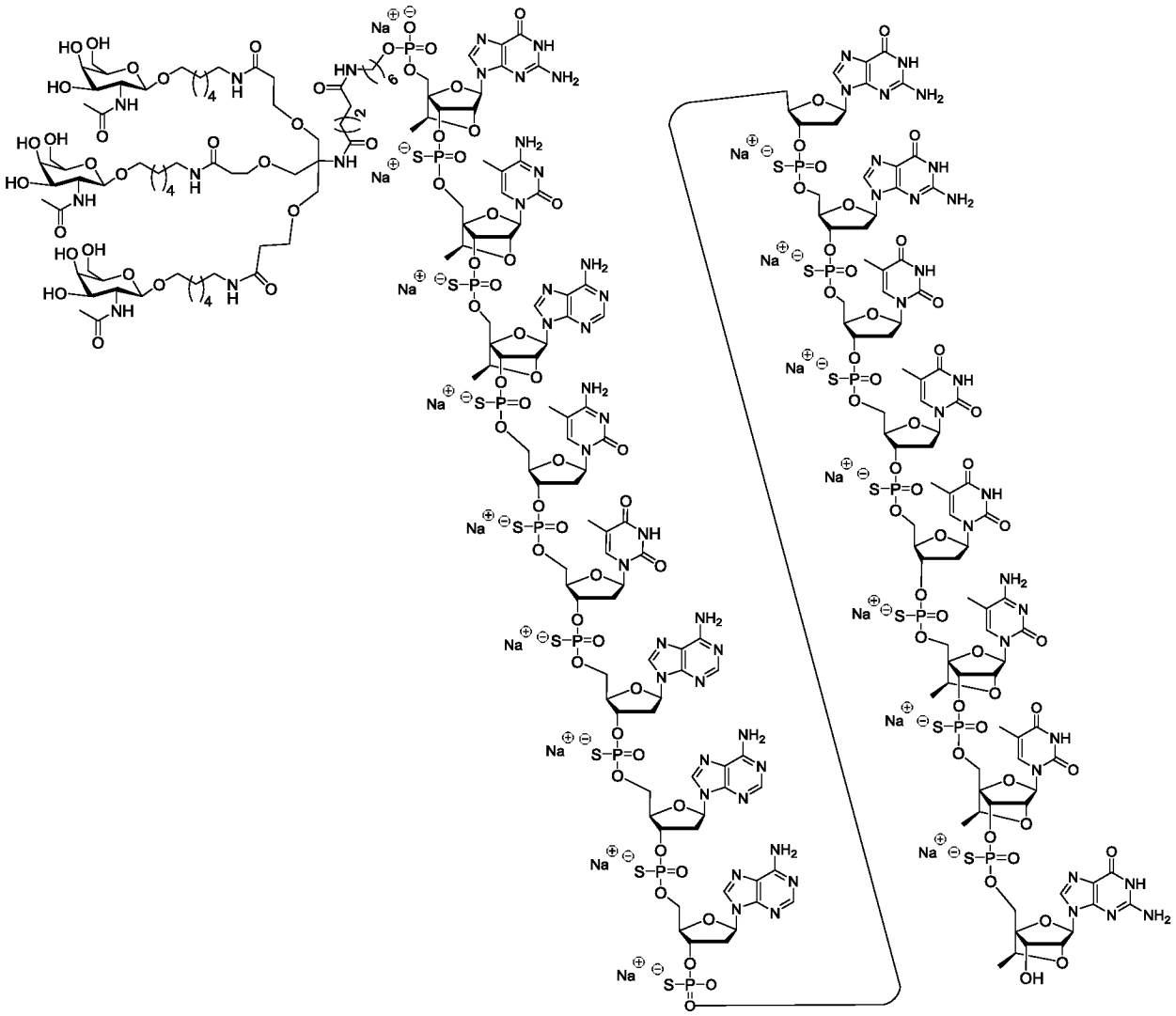
(SEQ ID NO: 355).

54. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



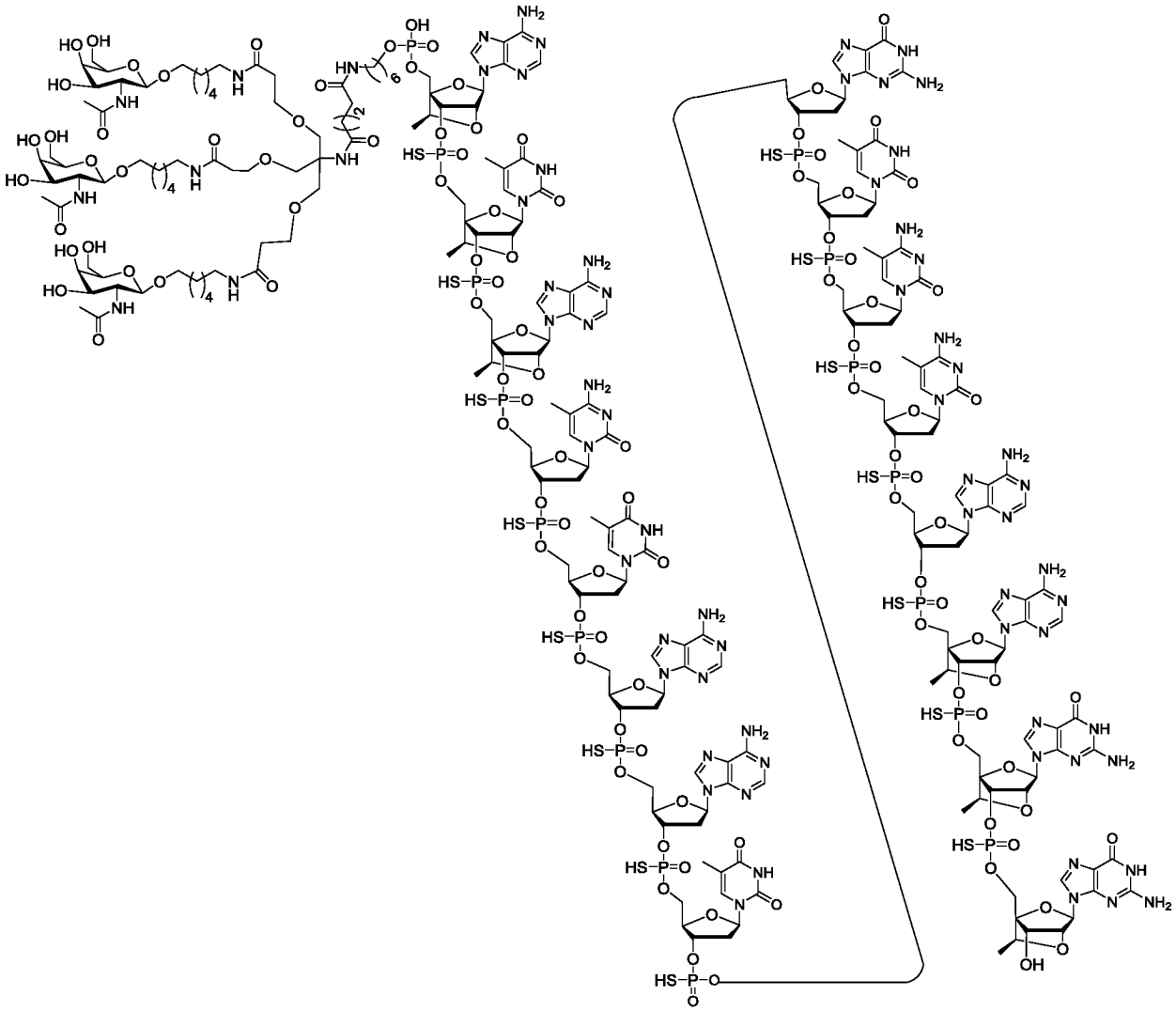
(SEQ ID NO: 1602) или его соль.

55. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



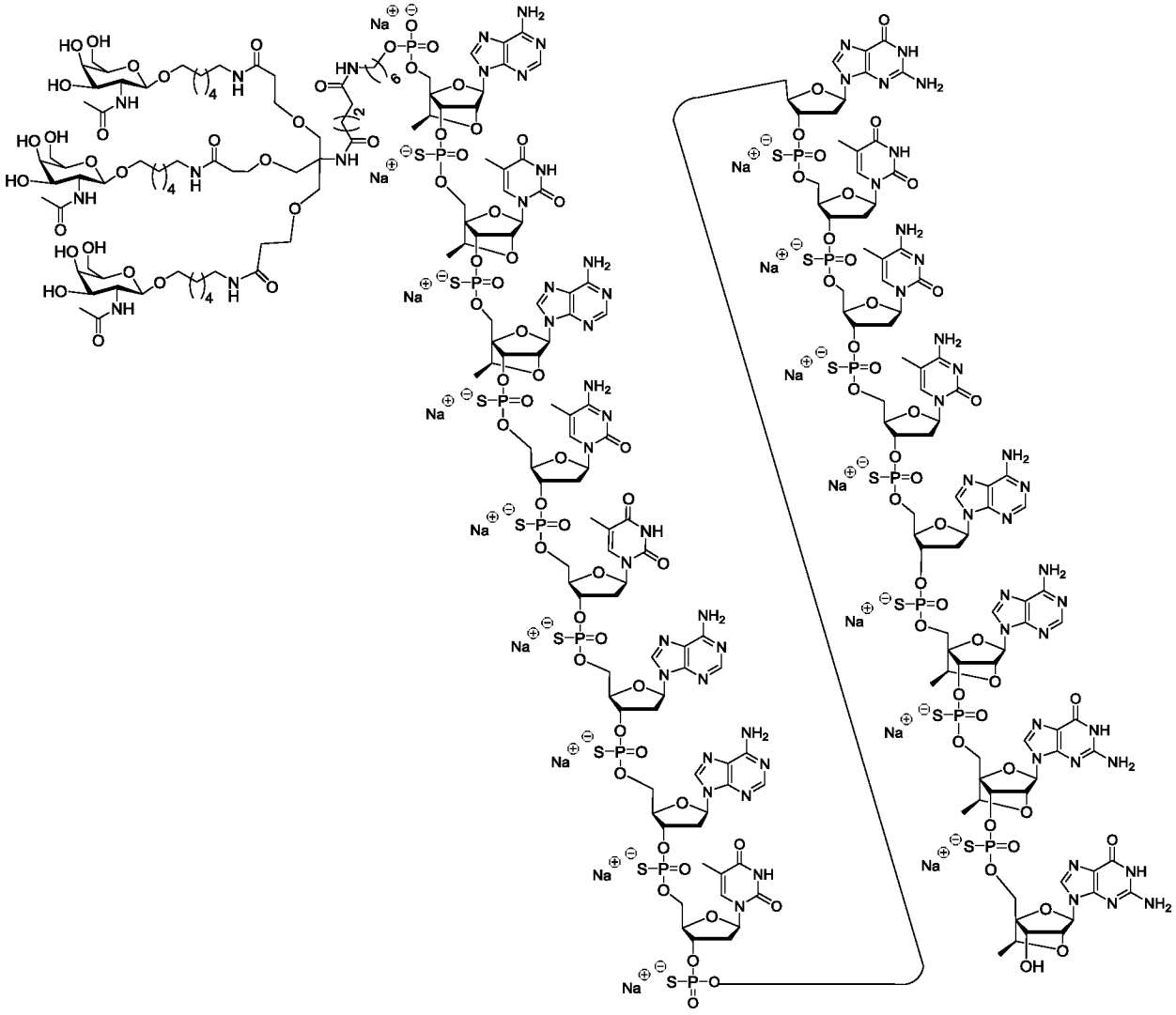
(SEQ ID NO: 1602).

56. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



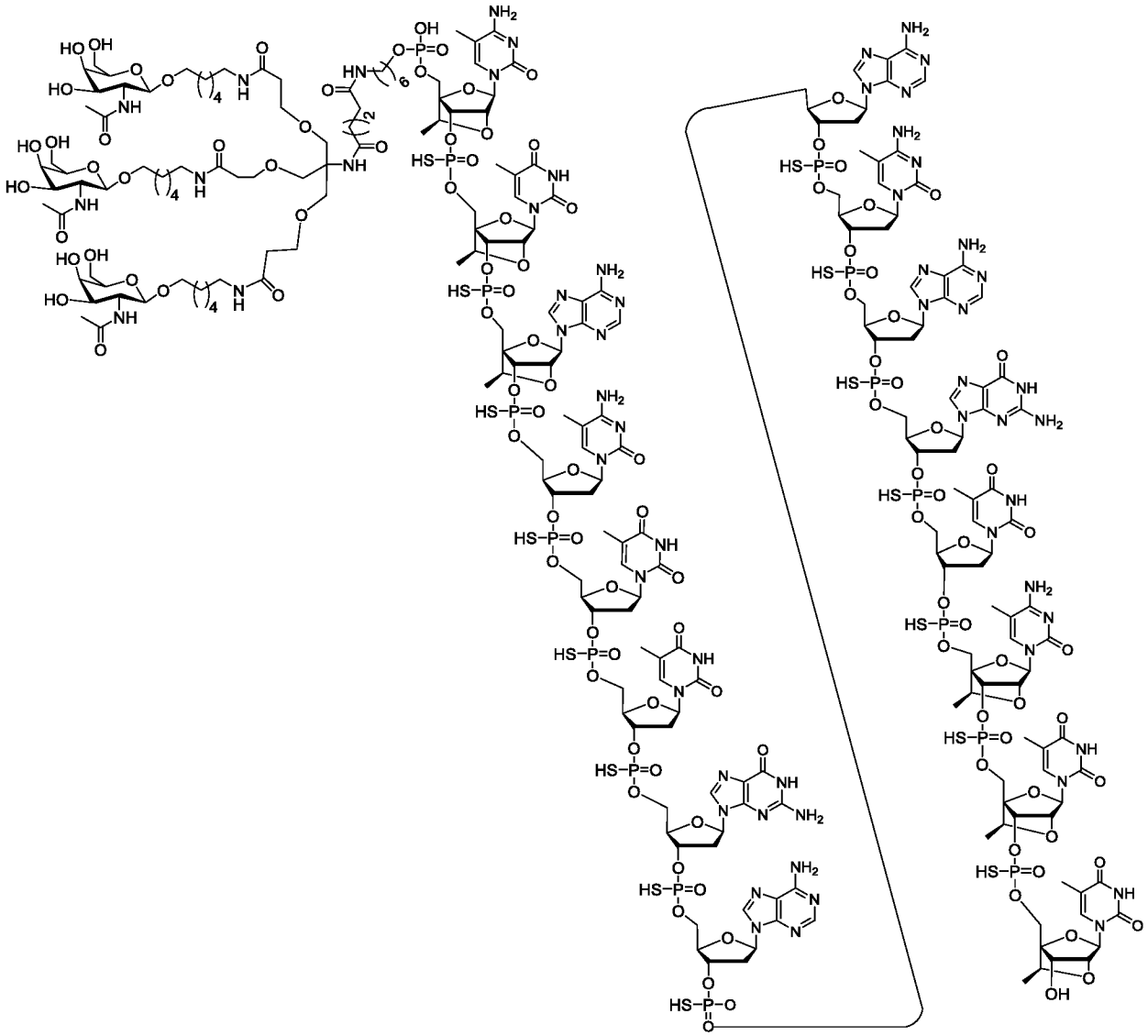
(SEQ ID NO: 201) или его соль.

57. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



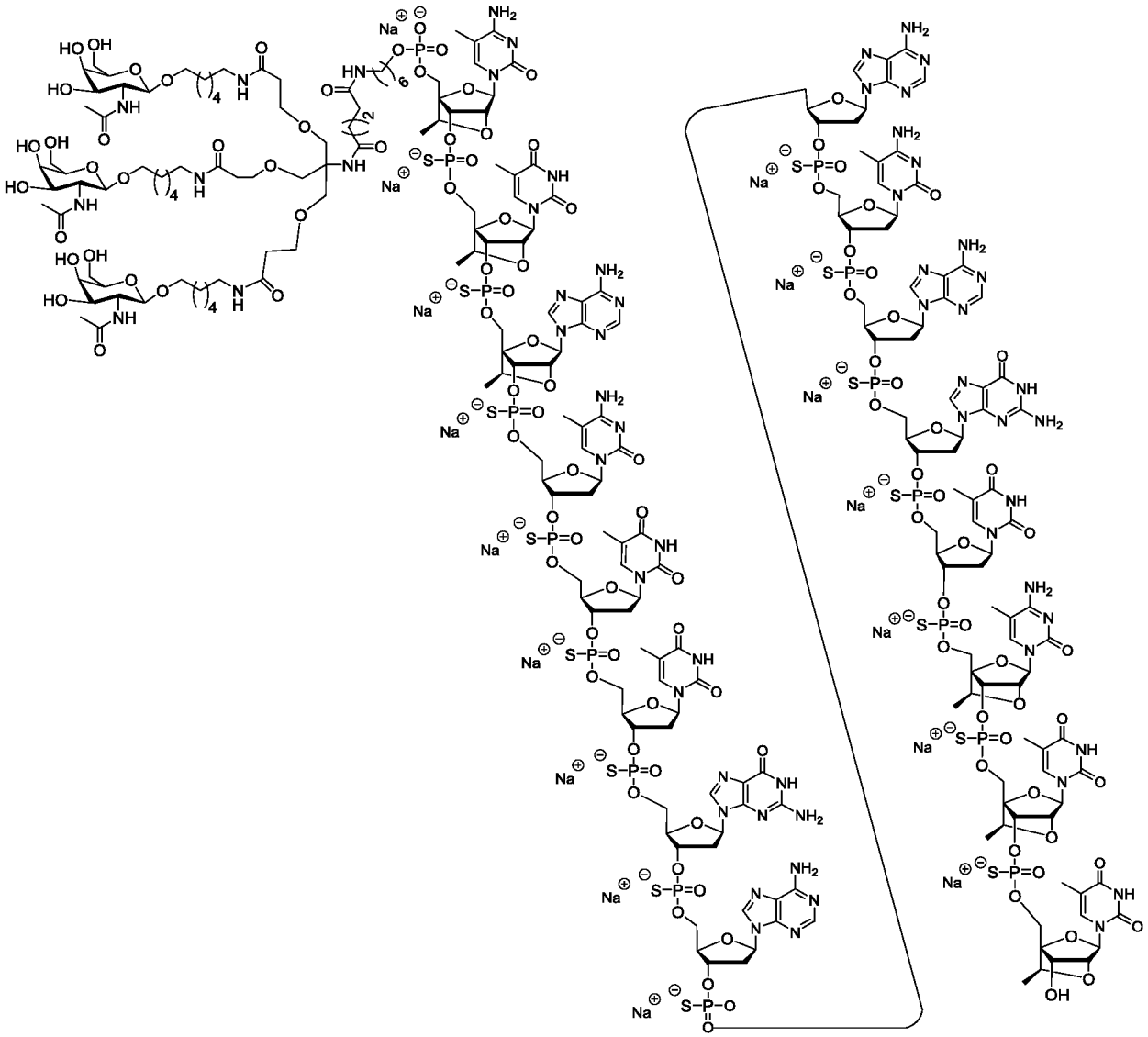
(SEQ ID NO: 201).

58. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



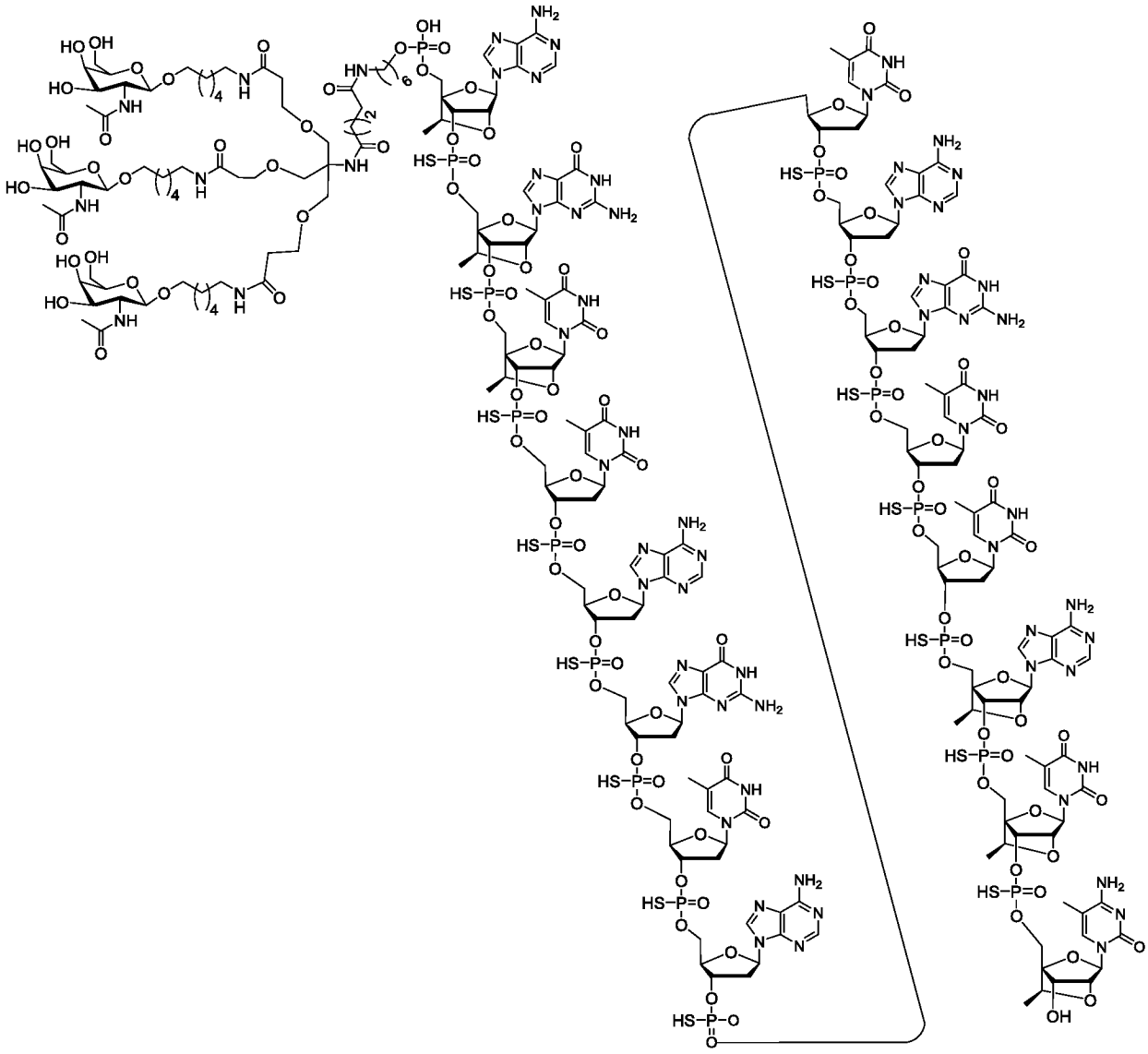
(SEQ ID NO: 734) или его соль.

59. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



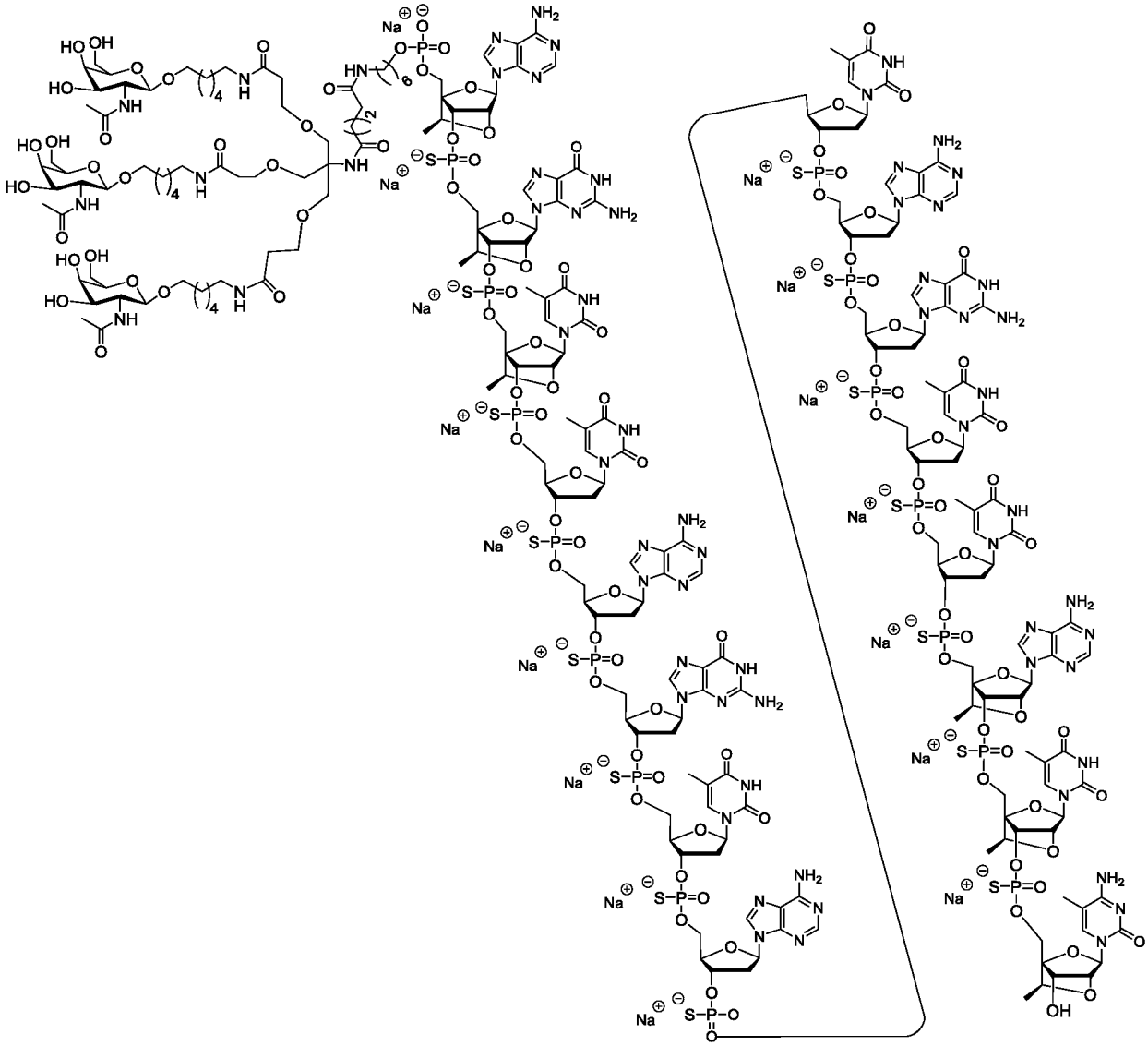
(SEQ ID NO: 734).

60. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



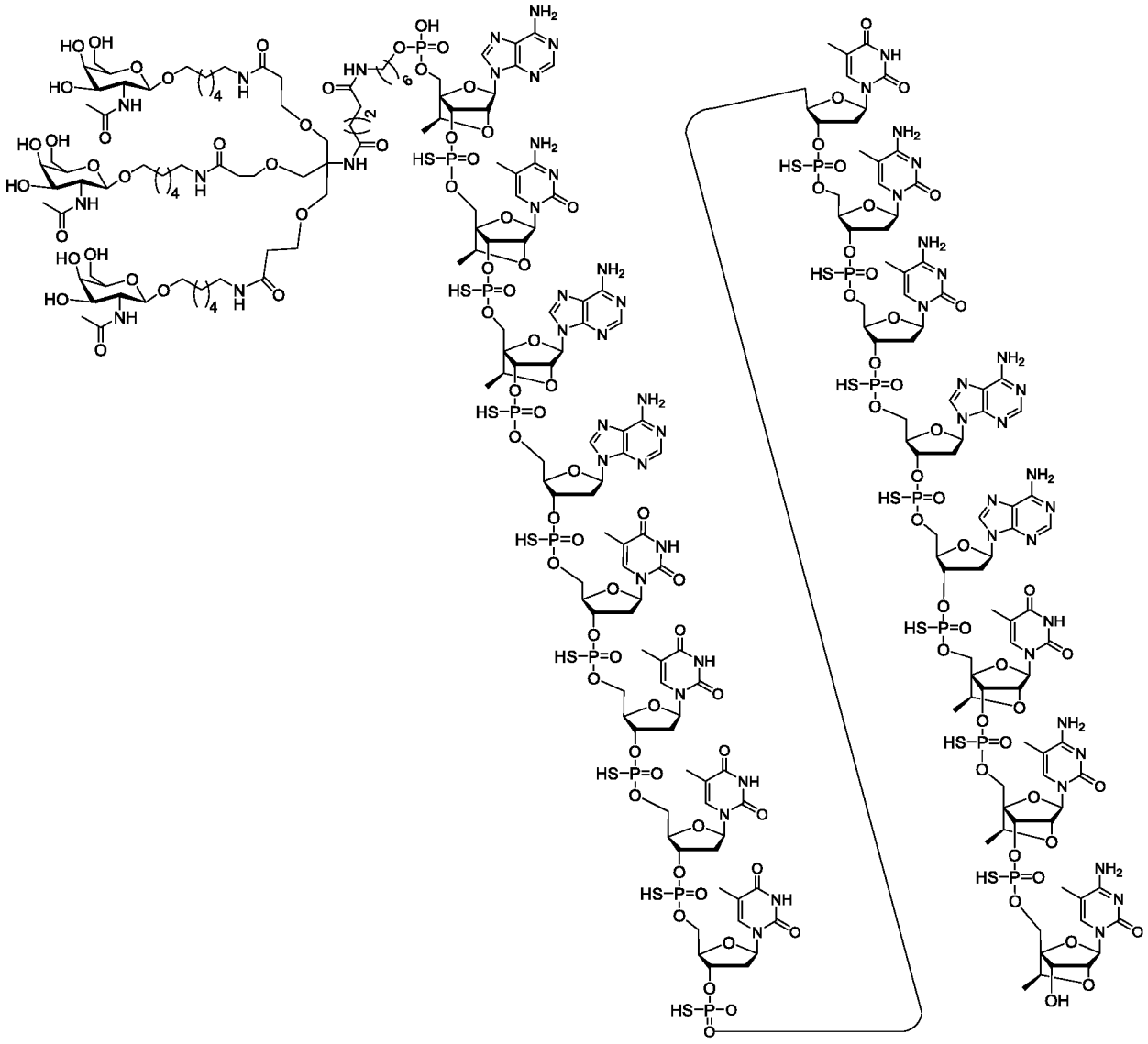
(SEQ ID NO: 1249) или его соль.

61. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



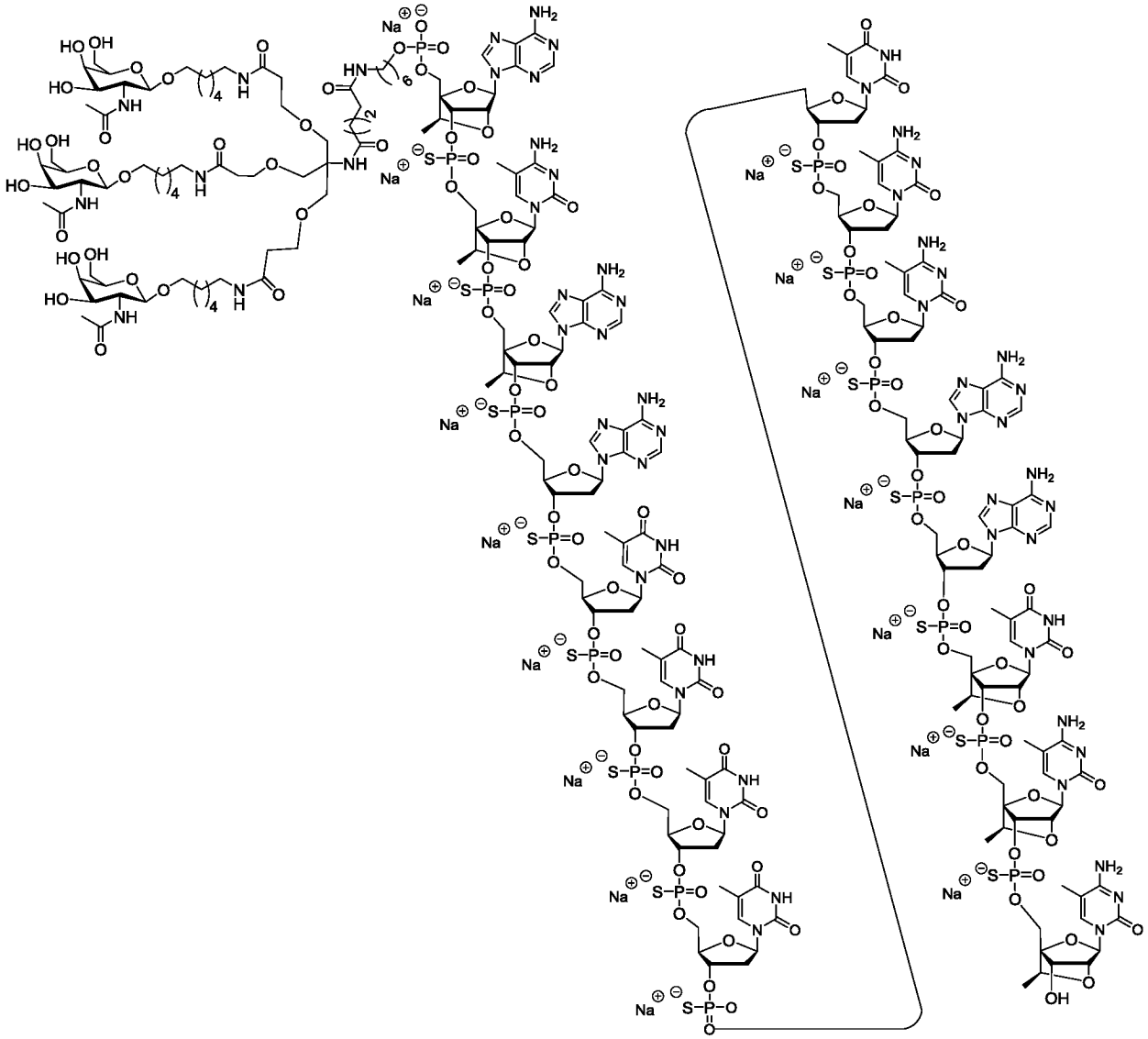
(SEQ ID NO: 1249).

62. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



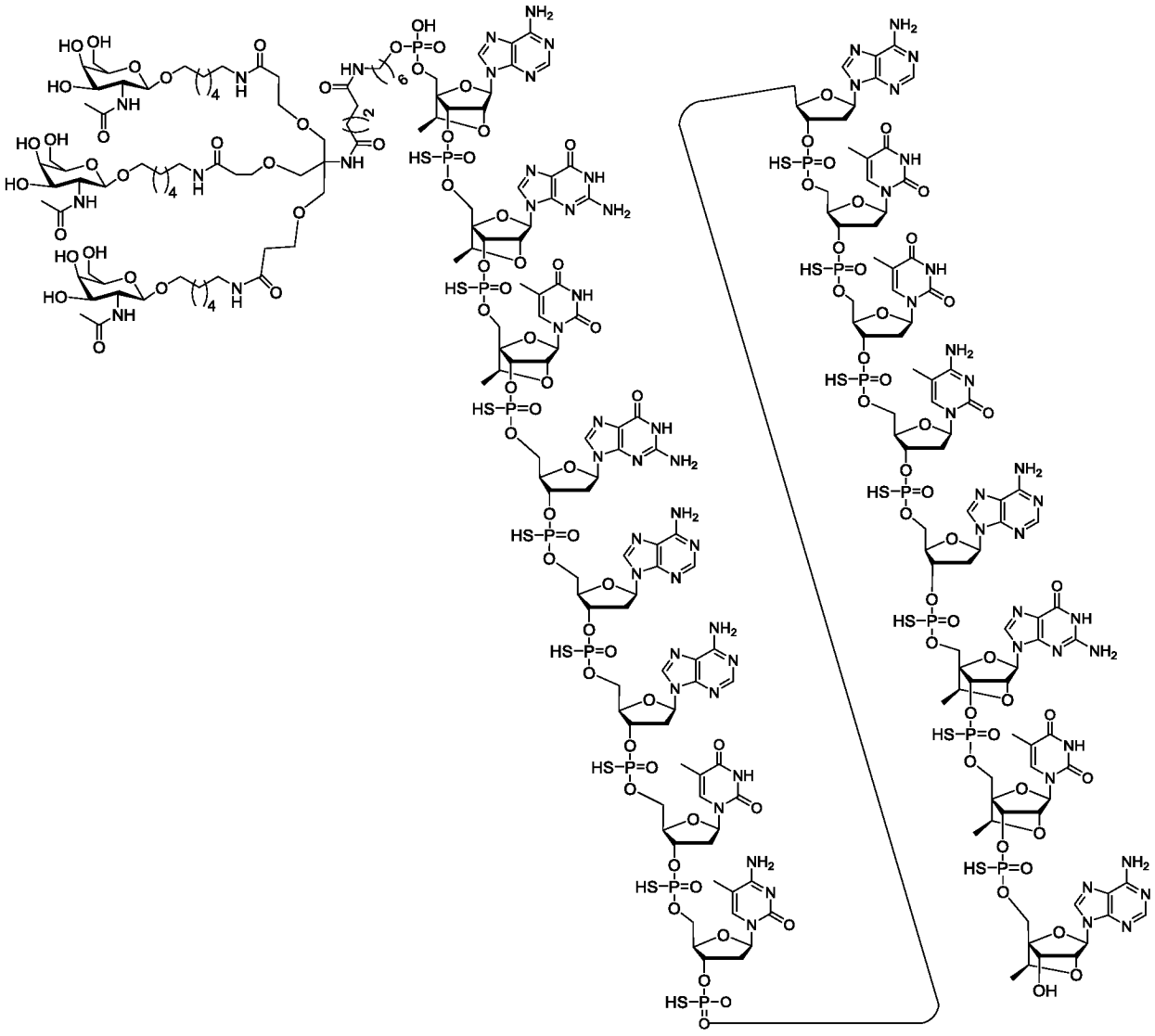
(SEQ ID NO: 513) или его соль.

63. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



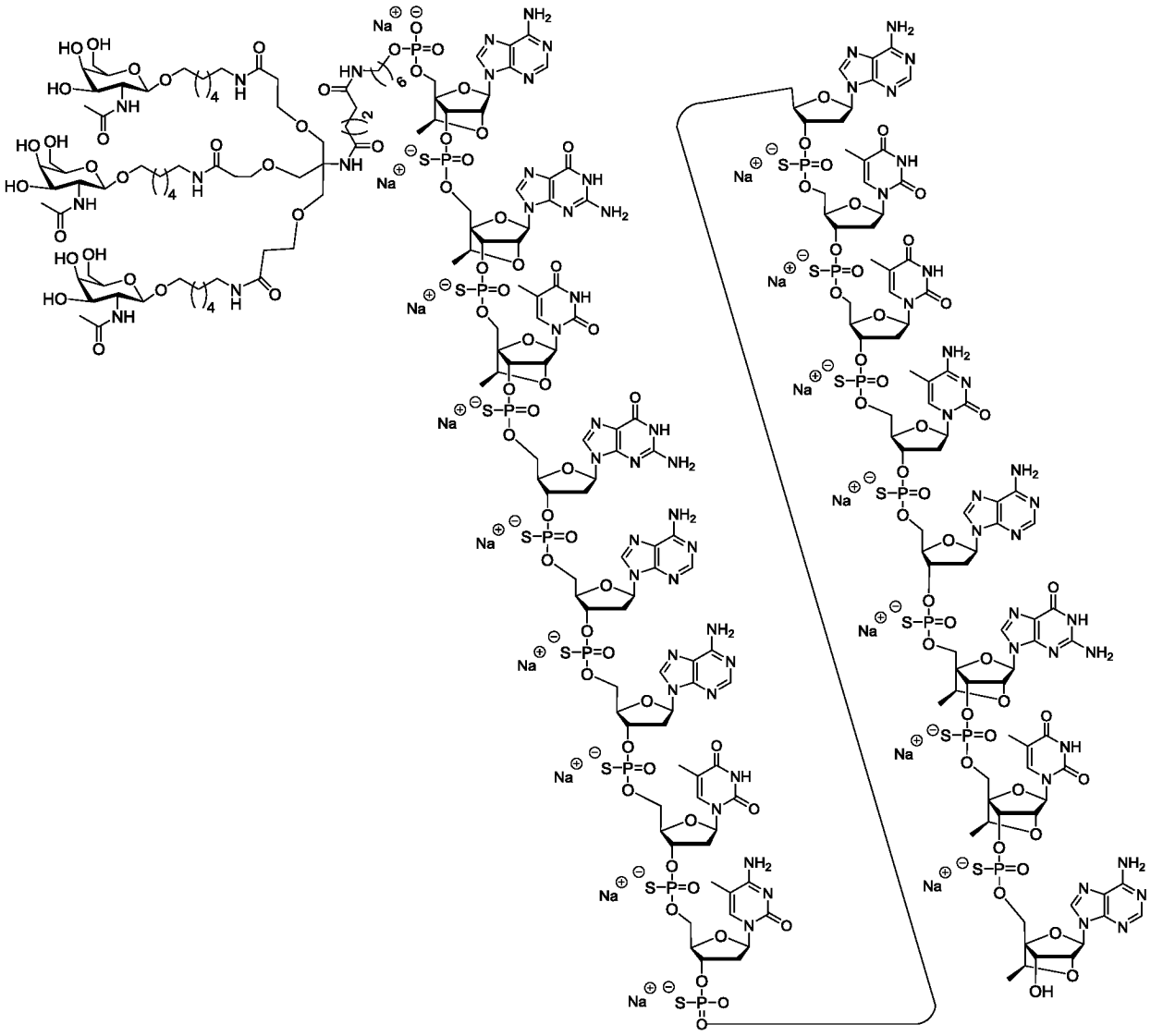
(SEQ ID NO: 513).

64. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



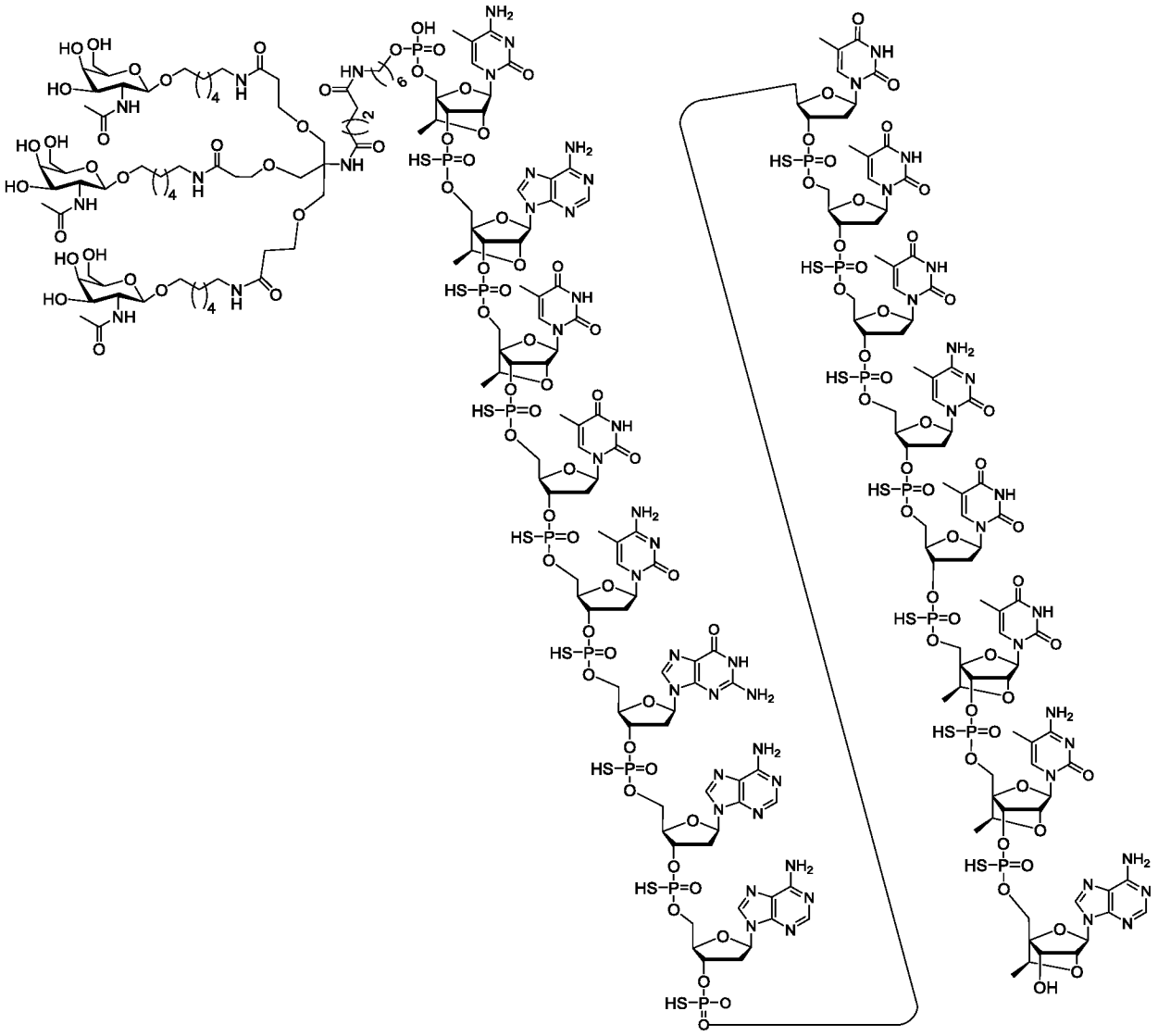
(SEQ ID NO: 1449) или его соль.

65. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



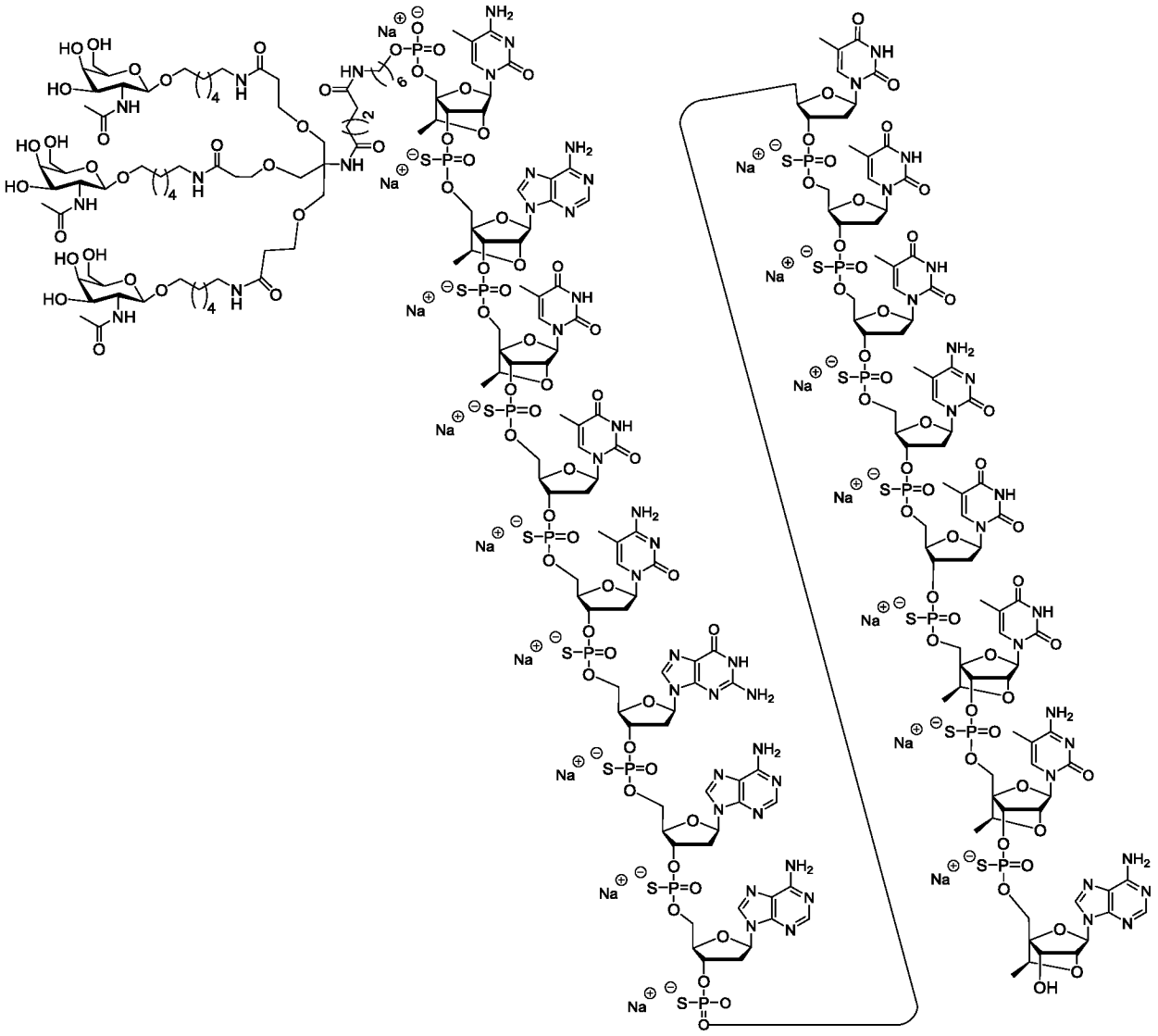
(SEQ ID NO: 1449).

66. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



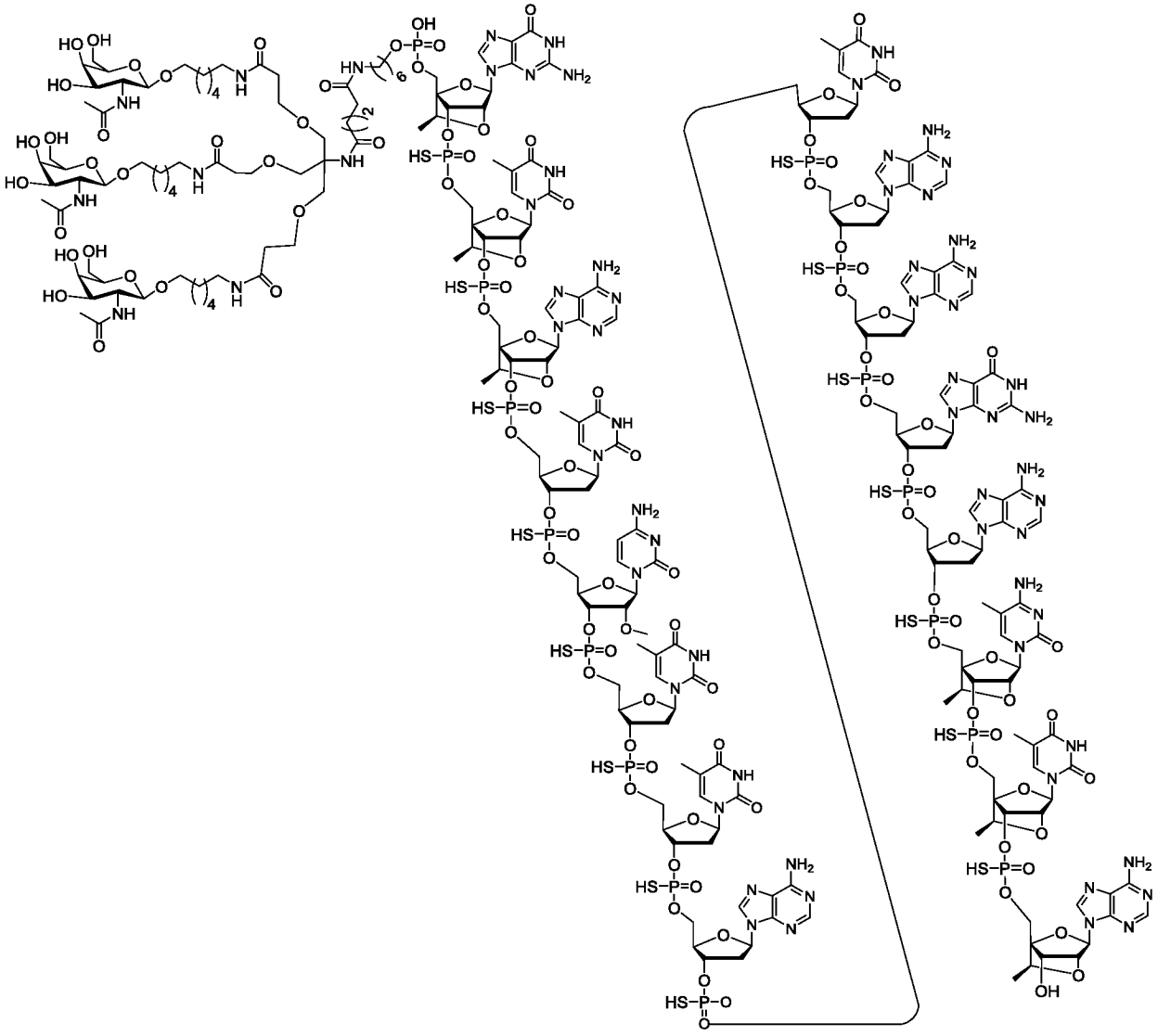
(SEQ ID NO: 1448) или его соль.

67. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



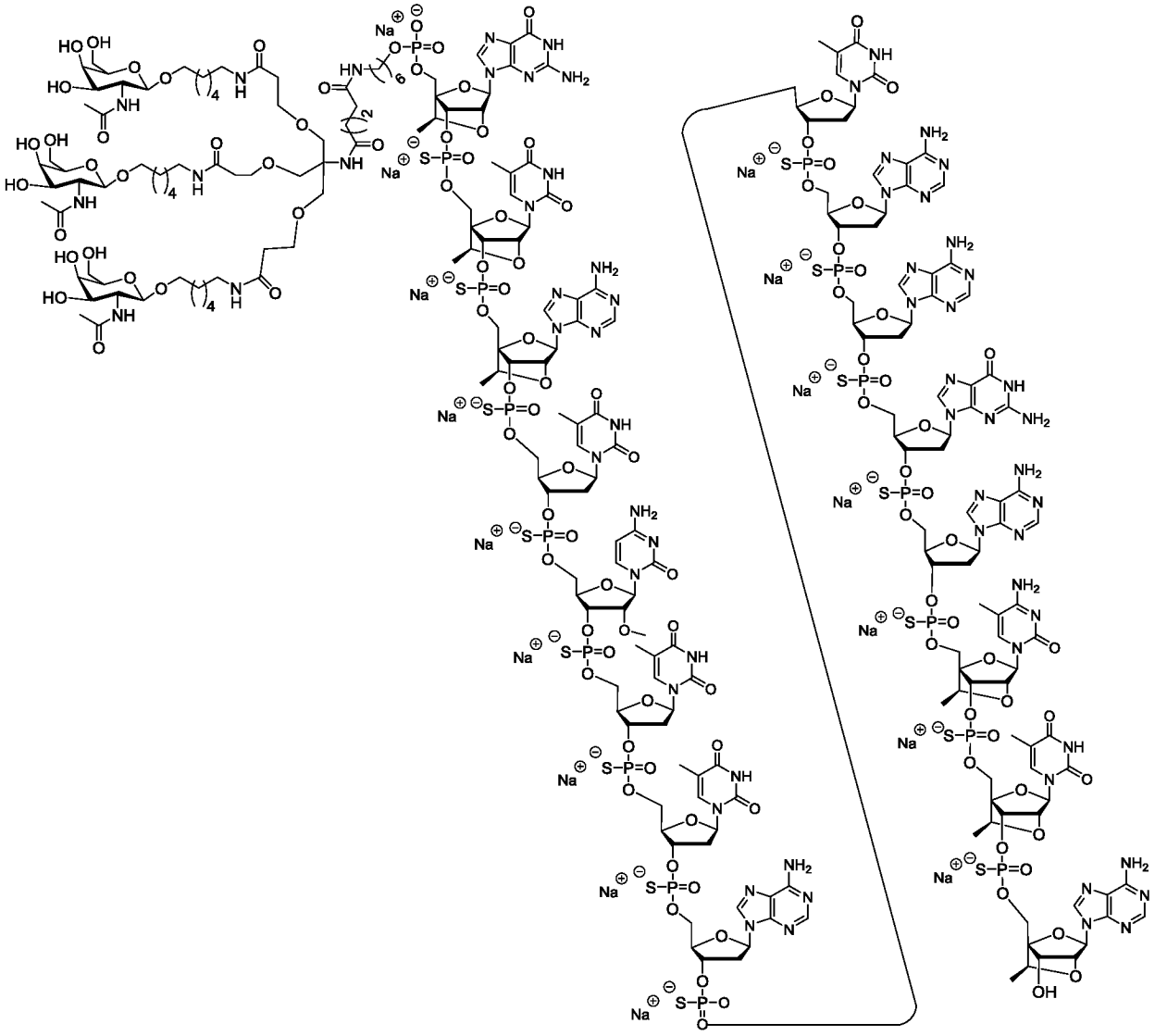
(SEQ ID NO: 1448).

68. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



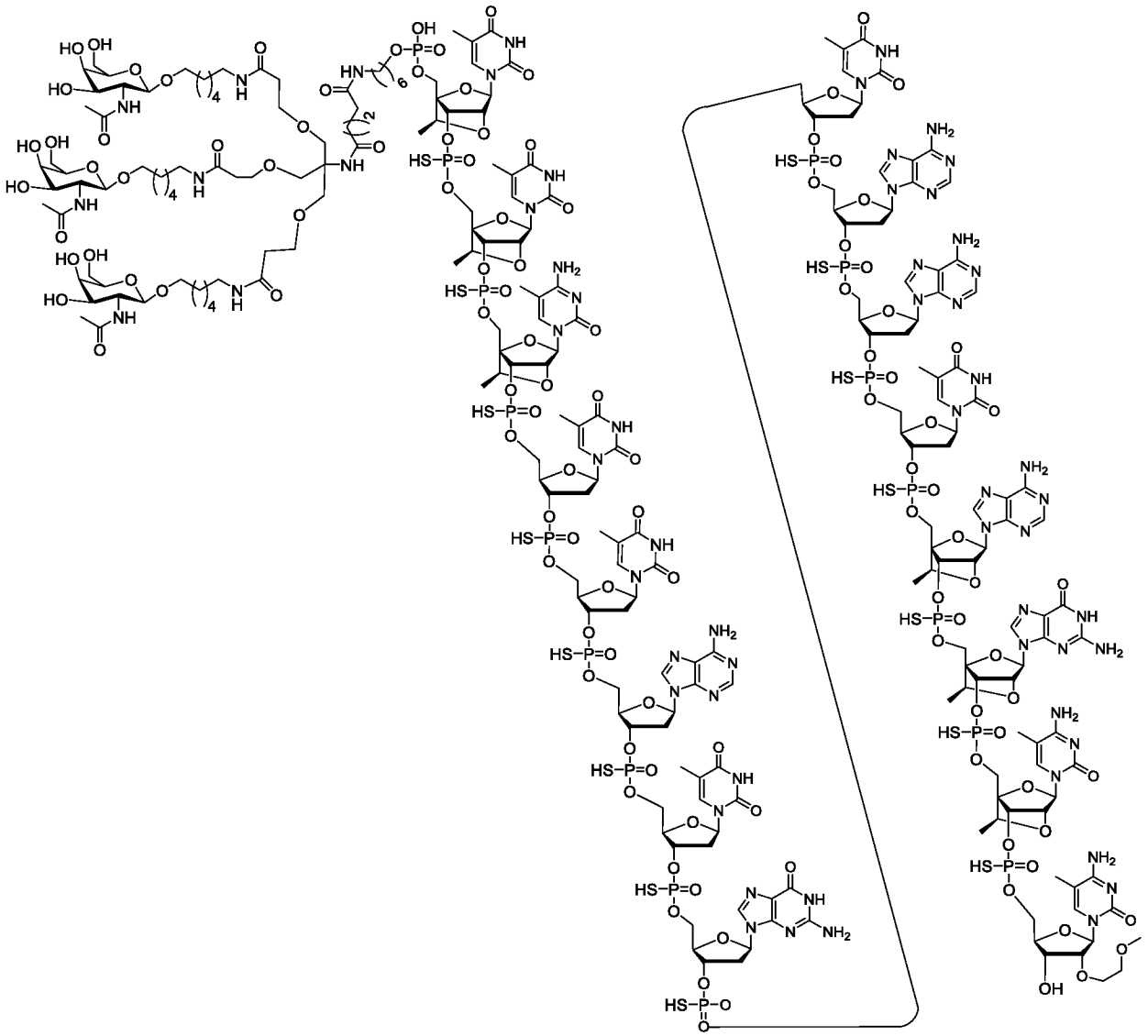
(SEQ ID NO: 1595) или его соль.

69. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



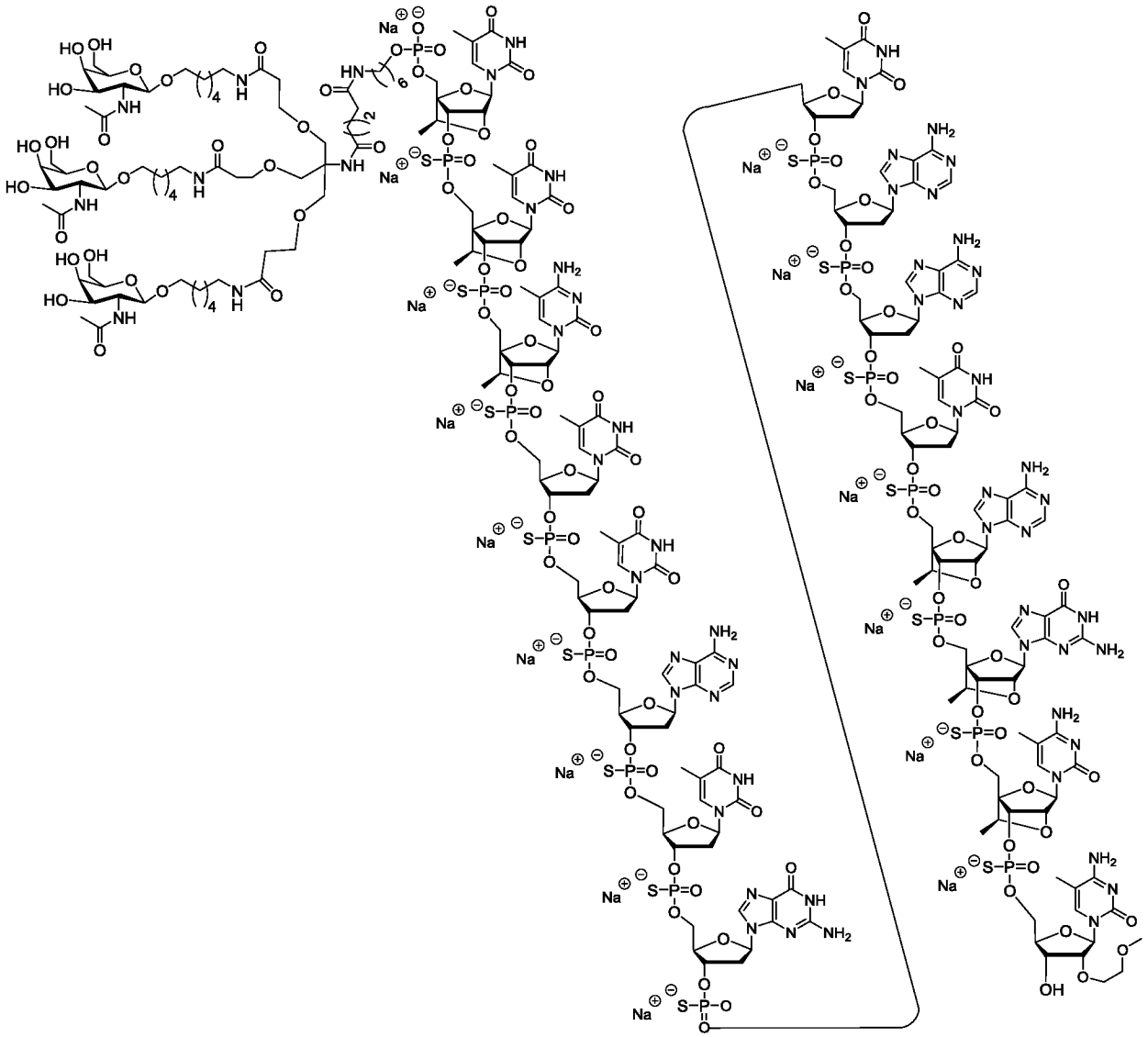
(SEQ ID NO: 1595).

70. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



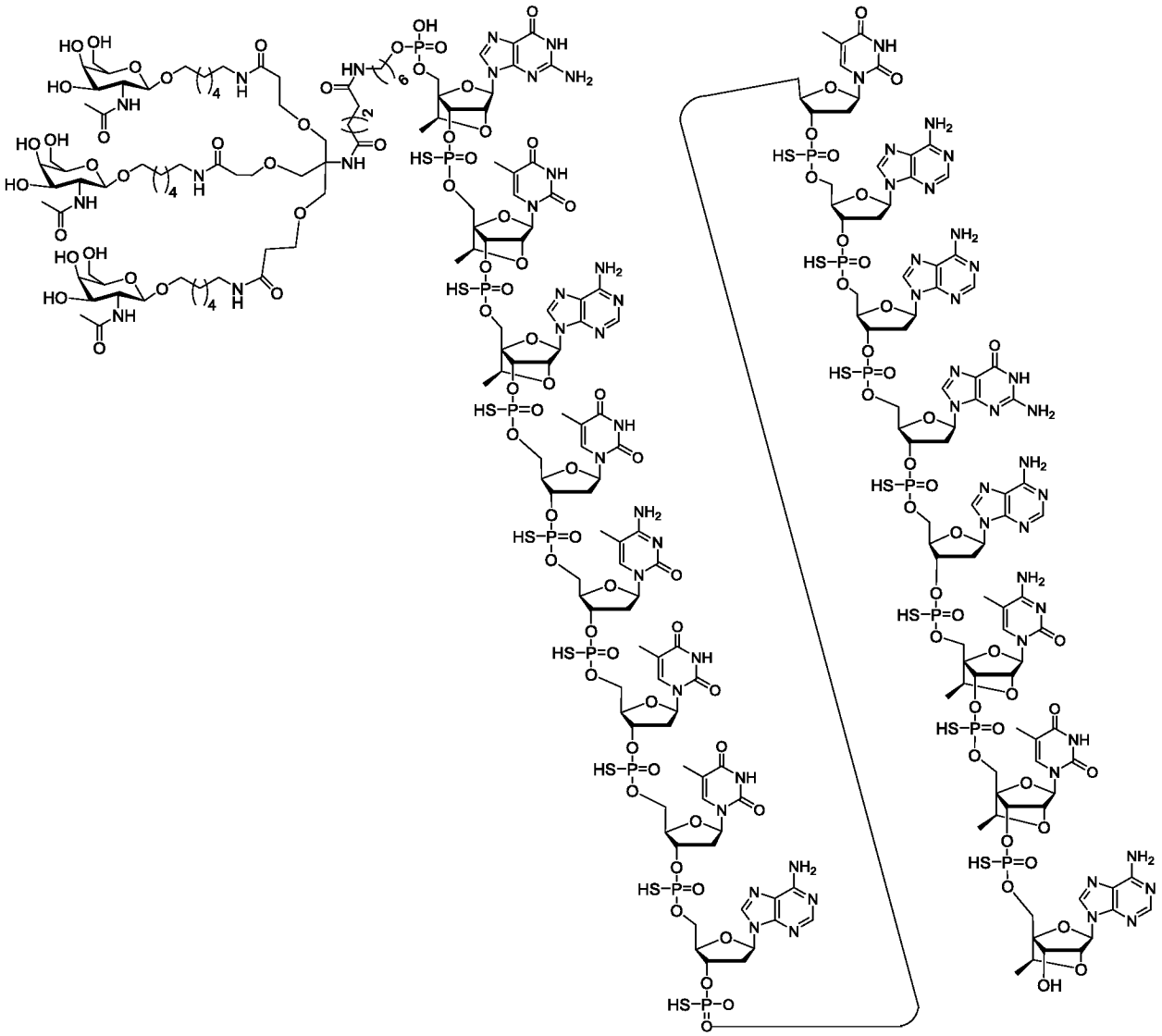
(SEQ ID NO: 819) или его соль.

71. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



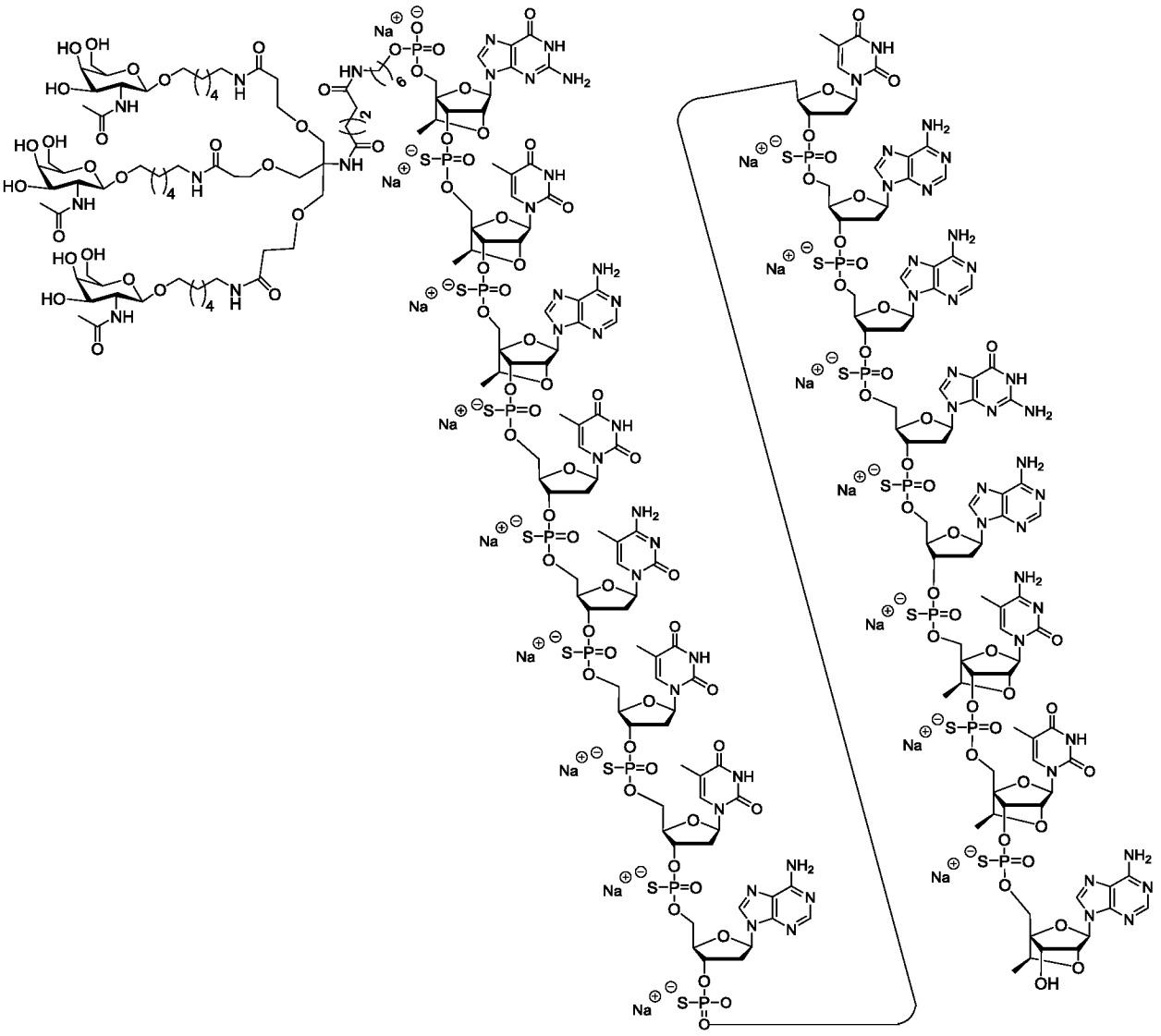
(SEQ ID NO: 819).

72. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



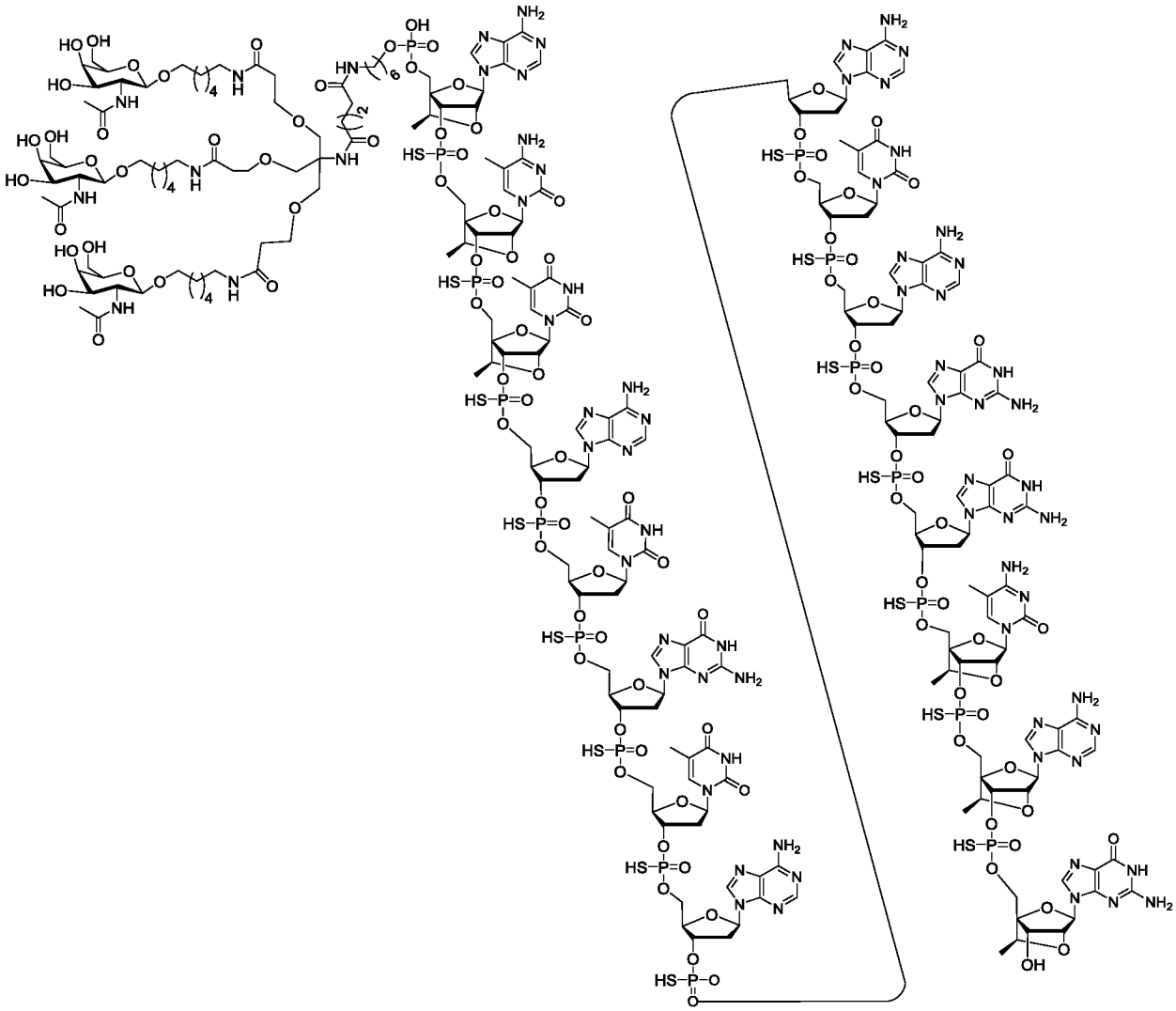
(SEQ ID NO: 1595) или его соль.

73. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



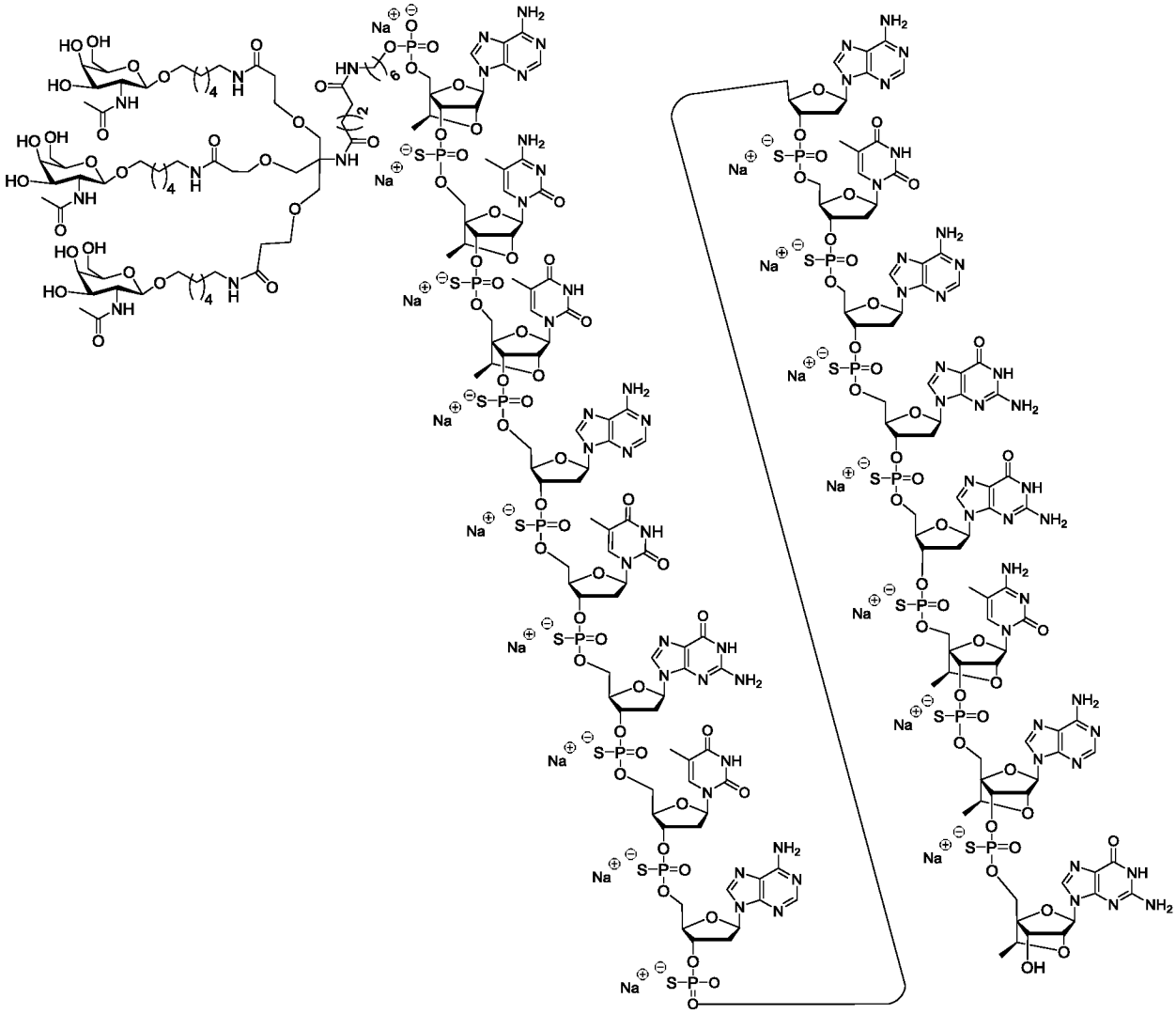
(SEQ ID NO: 1595).

74. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 208) или его соль.

75. Соединение в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 208).

76. Соединение по любому из пп. 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и п. 74, где соединение представляет собой натриевую соль.

77. Соединение по любому из пп. 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 и п. 74, где соединение представляет собой калиевую соль.

78. Хирально обогащенная совокупность соединений по любому из пп. 1-77, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфотиоатную межнуклеозидную связь, характеризующуюся конкретной стереохимической конфигурацией.

79. Хирально обогащенная совокупность по п. 78, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по

меньшей мере одну конкретную фосфотиоатную межнуклеозидную связь, характеризующуюся (Sp)-конфигурацией.

80. Хирально обогащенная совокупность по п. 78 или п. 79, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну конкретную фосфотиоатную межнуклеозидную связь, характеризующуюся (Rp)-конфигурацией.

81. Хирально обогащенная совокупность по п. 78, где совокупность обогащена соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся конкретной независимо выбранной стереохимической конфигурацией при каждой фосфотиоатной межнуклеозидной связи.

82. Хирально обогащенная совокупность по п. 81, где совокупность обогащена олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся (*Sp*)-конфигурацией при каждой фосфотиоатной межнуклеозидной связи.

83. Хирально обогащенная совокупность по п. 81, где совокупность обогащена олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся (*Rp*)-конфигурацией при каждой фосфотиоатной межнуклеозидной связи.

84. Хирально обогащенная совокупность по п. 78 или п. 81, где совокупность обогащена олигомерными соединениями, содержащими модифицированный олигонуклеотид, характеризующийся по меньшей мере 3 смежными фосфотиоатными межнуклеозидными связями, находящимися в конфигурациях *Sp-Sp-Rp* в направлении от 5’- к 3’-концу.

85. Совокупность олигомерных соединений, содержащих модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 1-84, где все фосфотиоатные межнуклеозидные связи в модифицированном олигонуклеотиде являются стереослучайными.

86. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-85 и фармацевтически приемлемый носитель.

87. Композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов, для применения в терапии.

88. Способ лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13, у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, за счет чего осуществляется лечение заболевания.

89. Способ, включающий введение соединения по любому из пп. 1-85 или композиции по п. 86 или п. 87 индивидууму.

90. Способ по п. 88 или п. 89, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

91. Способ по п. 88 или п. 89, где соединение представляет собой антисмысловое соединение.

92. Способ по любому из пп. 88-91, где введение соединения обеспечивает уменьшение интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума.

93. Способ подавления экспрессии HSD17B13 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, за счет чего осуществляется подавление экспрессии HSD17B13 в клетке.

94. Способ по п. 93, где клетка находится в печени индивидуума.

95. Способ по п. 94, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.

96. Способ уменьшения интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, за счет чего осуществляется уменьшение интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени,

рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума.

97. Способ по п. 96, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.

98. Способ по любому из пп. 96-97, где соединение представляет собой антисмысловое соединение.

99. Способ по любому из пп. 96-98, где соединение представлено соединением по любому из пп. 1-85 или композицией по п. 86 или п. 87.

100. Способ по п. 98 или п. 99, где соединение или композицию вводят парентерально.

101. Применение соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, для лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13.

102. Применение по п. 101, где заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

103. Применение по п. 101 или п. 102, где соединение представляет собой антисмысловое соединение.

104. Применение по любому из пп. 101-103, где соединение представлено соединением по любому из пп. 1-85 или композицией по п. 86 или п. 87.

105. Применение соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, комплементарный по отношению к HSD17B13, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13.

106. Применение по п. 105, где заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь

печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

107. Применение по п. 105 или п. 106, где соединение представляет собой антисмысловое соединение.

108. Применение по любому из пп. 105-107, где соединение представлено соединением по любому из пп. 1-85 или композицией по п. 86 или п. 87.