

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192025** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2021.12.15**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2020.02.03**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)  
*A61K 31/33* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*C07D 295/096* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)  
*A23L 33/12* (2016.01)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТА PPAR $\delta$  В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (FAOD)**

**(31)** 62/800,995

**(32)** 2019.02.04

**(33)** US

**(86)** PCT/US2020/016430

**(87)** WO 2020/163240 2020.08.13

**(71)** Заявитель:  
**РЕНЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.**  
**(US)**

**(72)** Изобретатель:  
**О'Карролл Колин, О'Доннелл Найэлл,**  
**Пёркинс Линн, Доренбаум Алекс (US)**

**(74)** Представитель:  
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,**  
**Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В.,**  
**Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,**  
**Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.**  
**(RU)**

**(57)** В настоящем документе описано применение агонистов PPAR $\delta$  в лечении нарушений окисления жирных кислот.



**A1**

**202192025**

**202192025**

**A1**

# **ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТА PPAR-ДЕЛЬТА В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (FAOD)**

## **Описание**

### **Перекрестные ссылки на родственные заявки**

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/800995, поданной 4 февраля 2019 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

[0002] В настоящем документе описаны способы применения агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR-дельта), в лечении или предупреждении нарушений окисления жирных кислот (FAOD).

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[0003] Здоровые митохондрии жизненно важны для нормальной клеточной активности. Митохондриальная дисфункция обуславливает патогенез целого ряда болезней, включая острые состояния и хронические заболевания. Отдельные аспекты митохондриальной функции, например, энергообразование, динамика и передача сигналов на клеточном уровне, детально описаны, и ухудшения этих видов активности, вероятно, вносят вклад в патогенез заболеваний. Ухудшения митохондриальной функции приводят к развитию семейства нарушений, называемых нарушениями окисления жирных кислот. PPAR-дельта, член осуществляющего регуляцию в ядре суперсемейства лиганд-активируемых регуляторов транскрипции, повсеместно экспрессируется в организме. Агонисты PPAR-дельта индуцируют гены, связанные с окислением жирных кислот и биогенезом митохондрий. PPAR-дельта также характеризуется противовоспалительными свойствами.

### **Сущность настоящего изобретения**

[0004] Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны способы лечения нарушений окисления жирных кислот (FAOD) у млекопитающего, предусматривающие введение млекопитающему с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) соединения-агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

[0005] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ улучшения в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма у млекопитающего с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), предусматривающий введение млекопитающему с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) соединения-агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

[0006] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ модулирования активности рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), у млекопитающего с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), предусматривающий введение млекопитающему с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) соединения-агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления модулирование активности рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), предусматривает активирование рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления модулирование активности рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), предусматривает повышение активности рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

[0009] Согласно еще одному аспекту в настоящем документе описан способ повышения окисления жирных кислот (FAO) у млекопитающего с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), предусматривающий введение млекопитающему с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) соединения-агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), вводят млекопитающему в количестве, достаточном для нормализации способности к FAO у млекопитающего, положительной регуляции экспрессии генов любого из ферментов или белков, вовлеченных в FAO, или их комбинации.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления нормализация способности к FAO у млекопитающего предусматривает повышение способности к FAO до уровней, достаточных для уменьшения интенсивности или снижения тяжести любого из симптомов любого из нарушений окисления жирных кислот, описанных в настоящем документе.

[0012] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения нарушения окисления жирных кислот (FAOD) у млекопитающего, предусматривающий

введение млекопитающему с FAOD соединения-агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления лечение FAOD предусматривает улучшение в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма (FAO) у млекопитающего, улучшение переносимости физической нагрузки млекопитающим, уменьшение болевых ощущений, уменьшение утомляемости или их комбинацию.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение переносимости физической нагрузки млекопитающим предусматривает увеличение расстояния, пройденного в тесте с ходьбой в течение около 12 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления расстояние, пройденное в таком тесте с 12-минутной ходьбой, увеличивается по меньшей мере на около 1 метр, по меньшей мере на около 5 метров, по меньшей мере на около 10 метров, по меньшей мере на около 20 метров, по меньшей мере на около 30 метров, по меньшей мере на около 40 метров, по меньшей мере на около 50 метров, по меньшей мере на около 60 метров, по меньшей мере на около 70 метров, по меньшей мере на около 80 метров, по меньшей мере на около 90 метров, по меньшей мере на около 100 метров или более чем на около 100 метров.

[0015] В контексте настоящего документа термин «около» означает в пределах  $\pm$  10% от значения.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение переносимости физической нагрузки млекопитающим предусматривает снижение частоты сердечных сокращений в ходе теста с ходьбой в течение около 12 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления частота сердечных сокращений снижается на 1 сердечный удар в минуту, на 2 сердечных удара в минуту, на 3 сердечных удара в минуту, на 4 сердечных удара в минуту, на 5 сердечных ударов в минуту, по меньшей мере на около 10 сердечных ударов в минуту или по меньшей мере на около 20 сердечных ударов в минуту.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение переносимости физической нагрузки млекопитающим предусматривает снижение измеренных дыхательных коэффициентов (RER).

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма у млекопитающего предусматривает повышение окисления жирных кислот (FAO) у млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления повышение окисления жирных кислот (FAO) у млекопитающего предусматривает повышение количества выдыхаемого млекопитающим  $^{13}\text{CO}_2$  после употребления пищи, содержащей  $^{13}\text{C}$ -обогащенные жирные кислоты. Согласно некоторым

вариантам осуществления количество выдыхаемого  $^{13}\text{CO}_2$  повышается по меньшей мере на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или более чем на около 90% по сравнению с таковым в случае млекопитающего, которому давали пищу, содержащую  $^{13}\text{C}$ -обогащенные жирные кислоты и не вводили соединение-агонист PPAR $\delta$ . Согласно некоторым вариантам осуществления количество выдыхаемого  $^{13}\text{CO}_2$  повышается по меньшей мере на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или более чем на около 90% по сравнению с таковым в случае млекопитающего, которому не давали пищу, содержащую  $^{13}\text{C}$ -обогащенные жирные кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления количество выдыхаемого  $^{13}\text{CO}_2$  повышается по меньшей мере на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или более чем на около 90% по сравнению с таковым в случае млекопитающего, которому не давали пищу, содержащую  $^{13}\text{C}$ -обогащенные жирные кислоты и не вводили соединение-агонист PPAR $\delta$ .

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления введение соединения-агониста PPAR $\delta$  млекопитающему обеспечивает нормализацию способности к FAO у млекопитающего, положительную регуляцию экспрессии генов любого из ферментов или белков, вовлеченных в FAO, повышение активности фермента или белка, вовлеченного в FAO, или их комбинацию.

[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), вводят млекопитающему в количестве, достаточном для повышения активности мутантных ферментов или белков, вовлеченных в FAO. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), вводят млекопитающему в количестве, достаточном для повышения активности мутантных, но каталитически активных ферментов или белков, вовлеченных в FAO.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение окисления жирных кислот предусматривает дефекты ферментов или белков, вовлеченных в проникновение длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, дефекты внутримитохондриального  $\beta$ -окисления длинноцепочечных жирных кислот, затрагивающие мембраносвязанные ферменты, дефекты  $\beta$ -окисления коротко- и среднецепочечных жирных кислот, затрагивающие ферменты митохондриального матрикса, дефекты ферментов или белков, вовлеченных в перенос электронов к дыхательной цепи в результате митохондриального  $\beta$ -окисления, или их комбинацию.

**[0022]** Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение окисления жирных кислот (FAOD) предусматривает дефицит карнитинового транспортера, дефицит карнитин-ацилкарнитин транслоказы, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 типа, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 типа, глутаровую ацидемию 2 типа, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, дефицит трифункционального белка или дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью или их комбинацию.

**[0023]** Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение окисления жирных кислот предусматривает дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II (CPT2), дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD), дефицит трифункционального белка (TFP); или их комбинацию.

**[0024]** Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ повышения активности фермента или белка пути митохондриального бета-окисления жирных кислот у млекопитающего, предусматривающий введение соединения-агониста PPAR $\delta$  млекопитающему с мутацией или дефицитом фермента или белка пути митохондриального бета-окисления жирных кислот.

**[0025]** Согласно еще одному аспекту в настоящем документе описан способ повышения активности фермента или белка пути митохондриального бета-окисления жирных кислот у млекопитающего, предусматривающий введение соединения-агониста PPAR $\delta$  млекопитающему с дефицитом активности фермента или белка пути митохондриального бета-окисления жирных кислот.

**[0026]** Согласно некоторым вариантам осуществления дефицит активности фермента или белка пути митохондриального бета-окисления жирных кислот является результатом мутации в любом из ферментов или белков пути митохондриального бета-окисления жирных кислот.

**[0027]** Согласно некоторым вариантам осуществления фермент или белок пути митохондриального бета-окисления жирных кислот представляет собой ацил-КоА-дегидрогеназу короткоцепочечных жирных кислот (SCAD), ацил-КоА-дегидрогеназу среднецепочечных жирных кислот (MCAD), 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD), ацил-КоА-дегидрогеназу жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), митохондриальный трифункциональный белок (TFP), карнитиновый транспортер (CT), карнитин-пальмитоилтрансферазу I (CPT I), карнитин-

ацилкарнитин транслоказу (CACT), карнитин-пальмитоилтрансферазу II (CPT II), изолированную L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназу длинноцепочечных жирных кислот, L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназу среднецепочечных жирных кислот, L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназу короткоцепочечных жирных кислот, 3-кетоацил-КоА-тиолазу среднецепочечных жирных кислот или 3-кетоацил-КоА-тиолазу длинноцепочечных жирных кислот (LCKAT).

**[0028]** Согласно некоторым вариантам осуществления мутация представляет собой K304E MCAD; L540P, V174M, E609K, или их комбинацию, VLCAD; E510Q альфа-субъединицы TFP (HADHA); R247C бета-субъединицы TFP (HADHB); или их комбинацию.

**[0029]** Согласно некоторым вариантам осуществления мутация представляет собой нуклеотидную мутацию в гене, кодирующем VLCAD. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация представляет собой 842C>A, 848T>C, 865G>A, 869G>A, 881G>A, 897G>T, 898A>G, 950T>C, 956C>A, 1054A>G, 1096C>T, 1097G>A, 1117A>T, 1001 T>G, 1066A>G, 1076C>T, 1153C>T, 1213G>C, 1146G>C, 1310T>C, 1322G>A, 1358G>A, 1360G>A, 1372T>C, 1258A>C, 1388G>A, 1405C>T, 1406G>A, 1430G>A, 1349G>A, 1505T>C, 1396G>T, 1613G>C, 1600G>A, 1367G>A, 1375C>T, 1376G>A, 1532G>A, 1619T>C, 1804C>A, 1844G>A, 1825G>A, 1844G>A, 1837C>G, или их комбинацию.

**[0030]** Согласно некоторым вариантам осуществления у млекопитающего наблюдаются один или более симптомов, обычно ассоциированных с нарушением окисления жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления симптомы, обычно ассоциированные с нарушением окисления жирных кислот, включают без ограничения: повышенные уровни креатинкиназы (CPK), дисфункцию печени, кардиомиопатию, гипогликемию, рабдомиолиз, ацидоз, пониженный мышечный тонус (гипотонию), мышечную слабость, непереносимость физической нагрузки или их комбинации.

**[0031]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  связывается с клеточным PPAR $\delta$  и активирует его и по существу не активирует клеточные рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR $\alpha$ ) и гамма (PPAR $\gamma$ ). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиалкилкарбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиэтановой кислоты, соединение феноксипропановой кислоты, соединение феноксибутановой кислоты, соединение феноксипентановой кислоты, соединение феноксигексановой кислоты, соединение феноксиоктановой кислоты, соединение феноксинонановой кислоты или соединение феноксидекановой кислоты.

**[0032]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиэтановой кислоты или соединение феноксигексановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение аллилоксифеноксиэтановой кислоты.

**[0033]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из (Z)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовой кислоты; {4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; или его фармацевтически приемлемую соль.

**[0034]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из (Z)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовой кислоты; {4-[3-изобутокс-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; {4-[3-изобутокс-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; {4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; 2-[2-метил-4-[[3-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метокси]фенил]тио]фенокси]-уксусной кислоты; (S)-4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты или ее тозилатной соли (KD-3010); 4-бутокс-а-этил-3-[[[2-фтор-4-(трифторметил)бензоил]амино]метил]-бензолпропановой кислоты (TIPP-204); 2-[2-метил-4-[[[4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-5-тиазолил]метил]тио]фенокси]-уксусной



кислоты (GW-501516); 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-1(Е)-пропенил]феноксил]-2-метилпропановой кислоты (GFT-505); {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2Н-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусной кислоты; (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты; (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты; 2-(2-метил-4-(((2-(4-(трифторметил)фенил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тио)фенокси)уксусной кислоты; и (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропил)тио)фенокси)уксусной кислоты; или его фармацевтически приемлемую соль.

[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: (Z)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовой кислоты; {4-[3-изобутоксид-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; {4-[3-изобутоксид-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; и {4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; или его фармацевтически приемлемую соль.

[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту (соединение I) или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят млекопитающему в дозе от около 10 мг до около 500 мг, от около 50 мг до около 200 мг или от около 75 мг до около 125 мг.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-

метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 10 мг до около 500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 50 мг до около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту (соединение I) или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 75 мг до около 125 мг.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят млекопитающему с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) системно. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему перорально, путем инъекции или внутривенно. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему в форме перорального раствора, пероральной суспензии, порошка, пилюли, таблетки или капсулы.

[0040] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR $\delta$  и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного введения или глазного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения или перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

[0041] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или предупреждения любого из нарушений окисления жирных кислот (FAOD), описанных в настоящем документе, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества агониста PPAR $\delta$  нуждающемуся в этом млекопитающему.

[0042] Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли): (а) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (с) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (е) вводят млекопитающему отличным от системного путем или вводят местно.

[0043] Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), включая дополнительные варианты осуществления, в которых агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят млекопитающему один раз в сутки или вводят млекопитающему множество раз за одни сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по непрерывной схеме применения препарата. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  вводят по непрерывной схеме ежедневного применения препарата.

[0044] Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, включающих лечение заболевания или состояния, представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие введение по меньшей мере одного дополнительного средства, помимо введения агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно различным вариантам осуществления каждое средство вводят в любом порядке, включая одновременное введение.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой убихинол, убихинон, ниацин, рибофлавин, креатин, L-карнитин, ацетил-L-карнитин, биотин, тиамин, пантотеновую кислоту, пиридоксин, альфа-липоевую кислоту, н-гептановую кислоту, CoQ10, витамин E, витамин C, метилкобаламин, фолиевую кислоту, N-ацетил-L-цистеин (NAC), цинк, фолиевую кислоту/лейковорин кальция, ресвератрол или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой жирную кислоту с нечетным числом атомов углерода, жирный кетон с нечетным числом атомов углерода, L-карнитин или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой тригептаноин, н-гептановую кислоту, триглицерид, или их соль, или их комбинации.

[0046] Согласно любому из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления млекопитающее является человеком.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят человеку. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят перорально.

[0048] Представлены изделия, которые включают упаковочный материал, описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль внутри упаковочного материала и этикетку, на которой указано, что агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) применяется для модулирования активности PPAR $\delta$  или для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности одного или более симптомов нарушения окисления жирных кислот (FAOD), на которые будет оказывать благоприятное воздействие модуляция активности PPAR $\delta$ .

[0049] Другие цели, признаки и преимущества описанных в настоящем документе соединений, способов и композиций будут очевидны из нижеследующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры с указанием конкретных вариантов осуществления приведены исключительно как иллюстративные, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего раскрытия будут очевидны для специалистов в данной области из данного подробного описания.

### **Краткое описание чертежей**

[0050] На **фиг. 1** показан эффект соединения 1 (50 мг один раз в сутки в течение 12 недель) в отношении результатов теста с 12-минутной ходьбой у пациентов с генетически диагностированным FAOD с длинной цепью с симптомами миопатии.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

[0051] Митохондрии являются основным местом окисления жирных кислот и триглицеридов посредством серии ферментативных реакций с участием четырех ферментов, называемого  $\beta$ -окислением. Путь  $\beta$ -окисления представляет собой циклический процесс, в ходе которого два карбокси-концевых атома углерода высвобождаются из жирных кислот в виде молекул ацетил-КоА каждый раз, когда цикл полностью

завершается. Ацетил-КоА может включаться в цикл Кребса, и переносчики электронов доставляют электроны к электрон-транспортной цепи. В результате окисления жирных кислот (FAO) образуется ацетил-КоА для включения как в цикл трикарбоновых кислот (ТКА), так и кетогенез, и происходит восстановление флавинадениндинуклеотида (до FADH<sub>2</sub>) и никотинамидадениндинуклеотида (до NADH); эти восстановленные продукты непосредственно включаются в дыхательную цепь. Поскольку ацил-КоА становится короче, его физико-химические свойства изменяются. Для обеспечения возможности полной деградации жирных кислот, аппарат  $\beta$ -окисления характеризуется наличием разных ферментов, специфических в отношении длины углеродной цепи. Наследственные дефекты большинства из ферментов  $\beta$ -окисления были идентифицированы и охарактеризованы (см., например, S. M. Houten, *et al.*, The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annual Review of Physiology* 2016 78:1, 23-44).

[0052] FAO является ключевым для продукции АТФ в мышце, особенно в процессе физической нагрузки. Источники жирных кислот отличаются в зависимости от интенсивности физической нагрузки, при этом доля свободных жирных кислот увеличивается с интенсивностью физической нагрузки. Мутации в любых из ферментов, вовлеченных в FAO, в некоторых случаях приводят к развитию ряда клинических симптомов, в частности, в ходе голодания и в органах с высокими потребностями в энергии. В младенчестве у пациентов в некоторых случаях появляются сердечные симптомы, такие как дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия и/или формы аритмии. В качестве альтернативы, дефекты FAO в некоторых случаях проявляются в виде более легкого, более позднего («взрослого») заболевания, характеризующегося индуцированными физической нагрузкой миопатией и рабдомиолизом. Наследственные дефекты у человека описаны почти для всех ферментов и транспортеров, вовлеченных в FAO.

[0053] В случае большинства дефектов FAO, были охарактеризованы обуславливающие заболевание мутации, которые приводят к отсутствию или образованию нефункционального белка, или различным уровням остаточной ферментативной активности. Известно, что PPAR (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\delta$ , PPAR- $\gamma$ ) осуществляют регуляцию FAO на уровне транскрипции. Активация PPAR в некоторых случаях запускает положительную регуляцию экспрессии генов ферментов, вовлеченных в FAO, что приводит в результате к повышению остаточной ферментативной активности и, следовательно, коррекции уровня FAO в обработанных клетках. Это имеет место в случае дефекта CPT2. CPT2 является ферментом внутренней мембраны митохондрий, вовлеченным в перенос длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, вместе со

своим аналогом наружной мембраны, CPT1. С применением агониста PPAR безафибрата, фармакологическое восполнение дефицита фермента может быть достигнуто в культивируемых фибробластах от пациента, несущих «мягкие» мутации в гене CPT2 (Djouadi, F., *et al. Pediatr. Res.* 54, 446–451, 2003). Безафибрат является агонистом PPAR всех подтипов с ограниченной селективностью в отношении любого из трех подтипов рецепторов. В последующем исследовании (Djouadi, F., *et al. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 1791–1797, 2005) с применением культивируемых мышечных клеток от пациента, специфические агонисты PPAR $\delta$  (GW 072) и, в меньшей степени, PPAR $\alpha$  (GW 7647) стимулировали FAO в контрольных миобластах. Однако, при тестировании в CPT2-дефицитных миобластах, как безафибрат, так и агонист PPAR $\delta$  были способны к восстановлению FAO, тогда как агонист PPAR $\alpha$  не оказывал какого-либо эффекта. PPAR $\delta$ -селективный агонист обеспечивал повышение остаточной активности CPT2 и нормализацию продукции длинноцепочечного ацилкарнитина в дефицитных клетках. Согласно некоторым вариантам осуществления селективные агонисты PPAR $\delta$  представляют собой вариант терапии для коррекции дефектов FAO.

**[0054]** Фармакологическое восстановление остаточной ферментативной активности в некоторых случаях потенциально распространяется на другие дефекты вовлеченных в FAO генов, таких как VLCAD, поскольку сигнальный путь с участием PPAR осуществляет контроль нескольких ферментов пути  $\beta$ -окисления. Например, в случае применения соединения-агониста PPAR $\delta$  MA-0211 наблюдали улучшения в отношении окисления жирных кислот в фибробластах, полученных от пациентов с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD) и митохондриального трифункционального белка (TFP) (см. Goddeeris, M., *et al.*, A Novel Small-Molecule PPAR $\delta$  Modulator for the Treatment of Fatty Acid Oxidation Disorders. Стендовый доклад, представленный на INFORM: International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management; Рио-де-Жанейро, Бразилия, 4 сентября 2017 г.).

**[0055]** При применении дефицитной по VLCAD линии клеток FB833 было показано, что следующие соединения-агонисты PPAR $\delta$  обеспечивают повышение ферментативной активности VLCAD: 2-[2-метил-4-[[[4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-5-тиазолил]метил]тио]фенокси]уксусная кислота (GW501516), [4-[[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метилфенокси]уксусная кислота (GW0742, также известная как GW610742) и [4-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенокси)пропокси]фенокси]уксусной кислоты (L-165,0411) (см. фигуры 20 и 21 международной публикации № WO18093839).

[0056] *B in vitro* исследования с соединением 1 была продемонстрирована его способность обуславливать дозозависимое повышение окисления жирных кислот в линиях мышечных клеток человека и крысы. Кроме того, лечение соединением 1 приводило к изменению паттернов экспрессии нескольких хорошо известных PPAR $\delta$ -регулируемых генов в рамках путей, важных для метаболизма жирных кислот (CPT1b) и биогенеза митохондрий (PGC1 $\alpha$ ) *in vivo*.

[0057] *In vitro* исследования с культивируемыми фибробластами, полученными от симптоматичных пациентов с FAOD, обусловленным дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), соединение 1 обеспечивало повышение ферментативной активности VLCAD. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 обеспечивает повышение активности мутантных, но каталитически активных ферментов и транспортеров в рамках пути FAO у субъектов с FAOD. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 обеспечивает повышение активности мутантных, но каталитически активных ферментов и транспортеров в рамках пути FAO у симптоматичных пациентов с FAOD, обусловленным дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 обеспечивает улучшение в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма и, таким образом, обеспечивает снижение тяжести заболевания у пациентов с VLCAD.

[0058] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы фармакологического восстановления остаточной ферментативной активности ферментов, вовлеченных в путь  $\beta$ -окисления жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления ожидается, что определенные клетки, несущие мутации, будут обладать некоторой остаточной ферментативной активностью. Например, согласно некоторым вариантам осуществления низкая остаточная ферментативная активность VLCAD наблюдается у фибробластов, полученных от пациентов, у которых имеются миссенс-мутации (Goetzman ES. *Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. Curr Genet Med Rep.* 2017;5(3):132-142). Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы повышения остаточной ферментативной активности одного или более ферментов, вовлеченных в путь  $\beta$ -окисления жирных кислот, у млекопитающего с FAOD, предусматривающие введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) млекопитающему с FAOD. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы повышения у млекопитающего с FAOD остаточной ферментативной активности одного или более

ферментов, вовлеченных в путь  $\beta$ -окисления жирных кислот, на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 75%, около 80%, около 95%, около 100% или более 100% от уровней ферментативной активности, наблюдаемых у млекопитающего без FAOD, предусматривающие введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) млекопитающему с FAOD.

**[0059]** Согласно некоторым вариантам осуществления показатели дефицита в отношении способности к FAO измеряют путем сравнения способности к FAO у млекопитающего, идентифицированного как такое, у которого наблюдается FAOD, со способностью к FAO у млекопитающего без FAOD (т. е. контроль). Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы повышения способности к FAO у млекопитающего с FAOD, предусматривающие введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) млекопитающему с FAOD. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы повышения способности к FAO у млекопитающего с FAOD на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 75%, около 80%, около 95%, около 100% или более 100% от уровней, наблюдаемых у млекопитающего без FAOD. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы повышения способности к FAO у млекопитающего с FAOD до уровня, в значительной степени подобного таковому, наблюдаемому у млекопитающего без FAOD, предусматривающие введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) млекопитающему с FAOD. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы восстановления (т. е. нормализации) способности к FAO у млекопитающего с FAOD до уровня, в значительной степени подобного таковому, наблюдаемому у млекопитающего без FAOD, предусматривающие введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) млекопитающему с FAOD.

**[0060]** Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) млекопитающему с FAOD обеспечивает восполнение (т. е. нормализацию) дефицита активности одного или более ферментов из ряда белков, вовлеченных в путь  $\beta$ -окисления жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления восстановление активности предусматривает повышение активности до уровней, в значительной степени подобных таковым, наблюдаемым у млекопитающего без FAOD.



[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы и композиции для лечения нарушения окисления жирных кислот (FAO). Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение FAO обусловлено мутацией в гене, вовлеченном в FAO. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к тому, что ген кодирует нефункциональный белок или белок с пониженной активностью. Согласно некоторым вариантам осуществления способы предусматривают введение рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ). Согласно некоторым вариантам осуществления введение PPAR $\delta$  обеспечивает повышение уровня экспрессии гена, вовлеченного в FAO. Согласно некоторым вариантам осуществления введение PPAR $\delta$  обеспечивает повышение активности белка, вовлеченного в FAO.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы предусматривают лечение нарушения FAO, обусловленного мутацией в представляющем интерес гене. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация представляет собой мутацию гена. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация представляет собой миссенс-мутацию, нонсенс-мутацию, вставку, делецию, дупликацию, мутацию сдвига рамки считывания, увеличение числа повторов, мутацию сайта сплайсинга или делецию целого гена. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение FAO обусловлено одной или более мутациями в представляющем интерес гене.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления представляющим интерес геном является ген, вовлеченный в окисление жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления представляющий интерес ген кодирует белок, вовлеченный в окисление жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления представляющий интерес ген кодирует белок, который функционирует как карнитиновый челнок. Согласно некоторым вариантам осуществления представляющий интерес ген кодирует белок, который функционирует в цикле окисления жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления представляющий интерес ген кодирует белок, который функционирует как вспомогательный фермент. Согласно некоторым вариантам осуществления вследствие мутации в представляющем интерес гене кодируется белок с повышенной активностью. Согласно некоторым вариантам осуществления вследствие мутации в представляющем интерес гене кодируется белок с пониженной активностью.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы предусматривают лечение нарушения FAO, обусловленного мутацией в представляющем интерес гене, причем представляющий интерес ген кодирует белок, который функционирует как карнитиновый челнок. Иллюстративные гены, кодирующие

белок, который функционирует как карнитиновый челнок, включают без ограничения *CPT1A*, *CPT1B*, *SLC25A20*, *CPT2* и *SLC22A5*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT1A*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT1B*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *SLC25A20*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT2*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *SLC22A5*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в одном или более генах, выбранных из группы, состоящей из *CPT1A*, *CPT1B*, *SLC25A20*, *CPT2* и *SLC22A5*.

[0065] *CPT1A*, также известный как ген карнитин-пальмитоилтрансферазы 1A, кодирует белок CPT1A. *CPT1B*, также известный как ген карнитин-пальмитоилтрансферазы 1B, кодирует белок CPT1B. CPT1 является белком наружной мембраны митохондрий и катализирует реакцию переэтерификации с образованием из ацил-КоА ацилкарнитина. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT1A*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1A* приводит к снижению или утрате активности CPT1A. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT1A*, содержащем последовательность, изложенную в NCBI под идентификационным номером NM\_001031847.2. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1A* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1A* соответствует положениям аминокислот в CPT1A, выбранным из: R123, C304, T314, R316, F343, R357, E360, A414, D454, G465, P479, L484, Y498, G709 и G710, причем аминокислоты соответствуют положениям 123, 304, 314, 316, 343, 357, 360, 414, 454, 465, 479, 484, 498, 709 и 710 SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1A* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1A*, которая соответствует положениям аминокислот в CPT1A, включает без ограничения R123C, C304W, T314I, R316G, F343V, R357W, E360G, 395del, A414V, D454G, G465W, P479L, L484P, Y498C, G709E и G710E.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT1B*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT1B*, содержащем последовательность, изложенную в NCBI под идентификационным номером NM\_004377.3. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1B* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым

вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1B* соответствует положениям аминокислот в CPT1B, выбранным из: I66, G320, S427, E531 и S664, причем аминокислоты соответствуют положениям 66, 320, 427, 531 и 664 SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1B* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT1B*, которая соответствует положениям аминокислот в CPT1B, включает без ограничения I66V, G320D, S427C, E531K и S664Y.

[0067] *SLC25A20*, также известный как член 20 семейства 25 транспортеров растворенных веществ, или ген карнитин-ацилкарнитин транслоказы (CACT), кодирует белок CACT. CACT осуществляет транспорт ацилкарнитинов через внутреннюю митохондриальную мембрану в обмен на свободную молекулу карнитина. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *SLC25A20*, содержащем последовательность, изложенную в NCBI под идентификационным номером NM\_000387.6. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC25A20* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC25A20* соответствует положениям аминокислот в CACT, выбранным из: R133, D231 и Q238, причем аминокислоты соответствуют положениям 133, 231 и 238 SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC25A20* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC25A20*, которая соответствует положениям аминокислот в CACT, включает без ограничения R133W, D231H и Q238R.

[0068] *CPT2*, также известный как ген карнитин-О-пальмитоилтрансферазы 2, кодирует белок CPT2. CPT2 является периферическим белком внутренней мембраны митохондрий и завершает цикл окисления жирных кислот путем обратного превращения ацилкарнитина в ацил-КоА. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT2*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *CPT2*, содержащем последовательность, изложенную в NCBI под идентификационным номером NM\_000098.3. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT2* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к

миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT2* соответствует положениям аминокислот в *CPT2*, выбранным из: P50, S113, R151, Y210, D213, M214, P227, R296, F383, F448, Y479, R503, G549, Q550, D553, G600, P604, Y628 и R631, причем аминокислоты соответствуют положениям 50, 113, 151, 210, 213, 214, 227, 296, 383, 448, 479, 503, 549, 550, 553, 600, 604, 628 и 631 SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT2* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *CPT2*, которая соответствует положениям аминокислот в *CPT2*, включает без ограничения P50H, S113L, R151Q, Y210D, D213G, M214T, P227L, R296Q, F383Y, F448L, Y479F, R503C, G549D, Q550R, D553N, G600R, P604S, Y628S и R631C.

[0069] *SLC22A5*, также известный как член 5 семейства 22 транспортеров растворенных веществ, кодирует белок OCTN2. OCTN2 транспортирует карнитин через плазматическую мембрану. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *SLC22A5*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *SLC22A5*, содержащем последовательность, изложенную в NCBI под идентификационным номером NM\_001308122.1. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC22A5* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC22A5* соответствует положениям аминокислот в OCTN2, выбранным из: G12, G15, P16, F17, R19, L20, S26, S28, N32, A44, P46, C50, T66, R75, R83, S93, L95, G96, D115, D122, V123, E131, A142, P143, V151, R169, V175, M177, M179, L186, M205, N210, Y211, A214, T219, S225, R227, F230, S231, T232, G234, A240, G242, P247, R254, R257, T264, L269, S280, R282, W283, A301, I312, E317, I348, W351, S355, Y358, S362, L363, P398, R399, S412, V439, T440, A442, F443, V446, Y447, V448, Y449, E452, P455, G462, S467, T468, S470, R471, L476, P478, R488 и L507S, причем аминокислота соответствует 12, 15, 16, 17, 19, 20, 26, 28, 32, 44, 46, 50, 66, 75, 83, 93, 95, 96, 115, 122, 123, 131, 142, 143, 151, 169, 175, 177, 179, 186, 205, 210, 211, 214, 219, 225, 227, 230, 231, 232, 234, 240, 242, 247, 254, 257, 264, 269, 280, 282, 283, 301, 312, 317, 348, 351, 355, 358, 362, 363, 398, 399, 412, 439, 440, 442, 443, 446, 447, 448, 449, 452, 455, 462, 467, 468, 470, 471, 476, 478, 488 и 507 SEQ ID NO: 10. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC22A5* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 10. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SLC22A5*, которая соответствует положениям аминокислот в

OCTN2, включает без ограничения 4 – 557del, G12S, G15W, P16L, F17L, R19P, L20H, 22del, S26N, S28I, N32S, A44V, P46L, P46S, C50Y, T66P, R75P, R83L, S93W, L95V, G96A, D115G, 117 – 557del, D122Y, V123G, E131D, 132 – 557del, 140 – 557del, A142S, P143L, V151M, R169P, R169Q, R169W, V175M, M177V, M179L, L186P, M205R, N210S, Y211C, A214V, T219K, S225L, R227H, F230L, S231F, T232M, G234R, A240T, G242V, P247R, 254 – 557del, R254Q, 256 – 557del, R257W, T264M, T264R, L269P, 275 – 557del, S280F, 282 – 557del, R282Q, W283C, W283R, 289 – 557del, 295 – 557del, A301D, I312V, E317K, 319 – 557del, I348T, W351R, S355L, Y358N, S362L, L363P, 387 – 557del, 394del, P398L, R399Q, R399W, S412G, V439G, T440M, A442I, F443V, V446F, Y447C, V448L, Y449D, E452K, P455R, G462V, S467C, T468R, S470F, R471C, R471H, R471P, L476R, P478L, R488C, R488H и L507S.

[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы предусматривают лечение нарушения FAO, обусловленного мутацией в представляющем интерес гене, причем представляющий интерес ген кодирует белок, который функционирует в цикле окисления жирных кислот. Иллюстративные гены, кодирующие белок, который функционирует в цикле окисления жирных кислот, включают без ограничения *ACADVL*, *ACADM*, *ACADS*, *HADHA*, *HADHB*, *ECHS1*, *HADH*, *ACAA2*, *ACAT1*, *ACADL* и *ACAD9*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADVL*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADM*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADS*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *HADHA*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *HADHB*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECHS1*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *HADH*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACAA2*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACAT1*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADL*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACAD9*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в одном или более генах, выбранных из группы, состоящей из *ACADVL*, *ACADM*, *ACADS*, *HADHA*, *HADHB*, *ECHS1*, *HADH*, *ACAA2*, *ACAT1*, *ACADL* и *ACAD9*.

[0071] *ACADVL*, также известный как ген ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, кодирует белок VLCAD. VLCAD является членом семейства ацил-КоА-дегидрогеназ и метаболизирует ацил-КоА из ацил-КоА жирных кислот с очень длинной цепью. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADVL*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADVL*,

содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 11. Иллюстративные мутации в нуклеотидной последовательности включают без ограничения 128G>A, 194C>T, 215C>T, 439C>T, 473C>A, 476A>G, 455G>A, 481G>A, 482C>T, 520G>A, 553G>A, 622G>A, 637G>C, 520G>A, 652G>A, 535G>T, 728T>G, A739G, 740A>C, с.637G>A, 753-2A>C, 7790>T, 664G>C, 689C>T, трансверсию 739A>C, 842C>A, 848T>C, 865G>A, 869G>A, 881G>A, 897G>T, 898A>G, 950T>C, 956C>A, 1054A>G, 1096C>T, 1097G>A, 1117A>T, 1001T>G, 1066A>G, 1076C>T, 1153C>T, 1213G>C, 1146G>C, 1310T>C, 1322G>A, 1358G>A, 1360G>A, 1372T>C, 1258A>C, 1388G>A, 1405C>T, 1406G>A, 1430G>A, 1349G>A, 1505T>C, 1396G>T, 1613G>C, 1600G>A, 1367G>A, 1375C>T, 1376G>A, 1532G>A, 1619T>C, 1804C>A, 1844G>A, 1825G>A, 1844G>A и 1837C>G. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в нуклеотидной последовательности представляет собой 842C>A, 848T>C, 865G>A, 869G>A, 881G>A, 897G>T, 898A>G, 950T>C, 956C>A, 1054A>G, 1096C>T, 1097G>A, 1117A>T, 1001 T>G, 1066A>G, 1076C>T, 1153C>T, 1213G>C, 1146G>C, 1310T>C, 1322G>A, 1358G>A, 1360G>A, 1372T>C, 1258A>C, 1388G>A, 1405C>T, 1406G>A, 1430G>A, 1349G>A, 1505T>C, 1396G>T, 1613G>C, 1600G>A, 1367G>A, 1375C>T, 1376G>A, 1532G>A, 1619T>C, 1804C>A, 1844G>A, 1825G>A, 1844G>A, 1837C>G или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADVL* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADVL* соответствует положениям аминокислот в VLCAD, выбранным из: P65, S72, P147, T118, Q119, A161, V134, G145, G208, A213, E218, L243, K247, T260, G222, T230, V283, G289, M300, R366, I373, M334, I356, A359, R385, K382, M437, G439, G441, I420, R450, D466, R459, R511, L540, E609, R615 и R613, причем аминокислоты соответствуют положениям 65, 72, 147, 118, 119, 161, 134, 145, 208, 213, 218, 243, 247, 260, 222, 230, 283, 289, 300, 366, 373, 334, 356, 359, 385, 382, 437, 439, 441, 420, 450, 466, 459, 511, 540, 609, 615 и 613 SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADVL* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADVL*, которая соответствует положениям аминокислот в VLCAD, включает без ограничения G3D, P65L, S72F, P147S, T118N, Q119R, G152D, A121T, A161V, V134M, G145S, G168R, A173P, V174M, E178K, G179W, L203R, K207E, K207T, A213T, T220M, G222R, T230I, K247Q, A281D, G289R, G250D, G254E, K259N, M300V, V277A, M312V, R326C, R326H, I333F, M334R, I356V, A359V, R345W, D365H, K382N, M437T, G401D, R413Q, D414N, F418L, G423E, R429W,

R429Q, C437Y, R450H, L462P, D466Y, R538P, E454K, R456H, R459W, R459Q, R511Q, L562I, R575Q, R615Q и R613G. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADVL*, которая соответствует положениям аминокислот в VLCAD, представляет собой L540P, V174M, E609K или их комбинацию.

[0072] *ACADM*, также известный как ген специфической ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, кодирует белок MCAD. MCAD является членом семейства ацил-КоА-дегидрогеназ и метаболизирует ацил-КоА из ацил-КоА среднецепочечных жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADM*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADM*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 12. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADM* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADM* соответствует положениям аминокислот в MCAD, выбранным из: R53, Y67, I78, C116, T121, M149, T193, G195, R206, C244, S245, G267, R281, G310, M326, K329, S336, Y352 и I375, причем аминокислоты соответствуют положениям 53, 67, 78, 116, 121, 149, 193, 195, 206, 244, 245, 267, 281, 310, 326, 329, 336, 352 и 375 SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADM* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADM*, которая соответствует положениям аминокислот в MCAD, включает без ограничения R53C, Y67H, I78T, 115 – 116del, C116Y, T121I, M149I, T193A, G195R, R206L, C244R, S245L, G267R, R281T, G310R, M326T, K329E, S336R, Y352C и I375T. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADM*, которая соответствует положениям аминокислот в MCAD, представляет собой K304E.

[0073] *ACADS*, также известный как ген специфической ацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, кодирует белок SCAD. SCAD является членом семейства ацил-КоА-дегидрогеназ и метаболизирует ацил-КоА из ацил-КоА короткоцепочечных жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADS*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADS*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 13. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADS* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам

осуществления мутация в *ACADS* соответствует положениям аминокислот в SCAD, выбранным из: R46, G90, G92, R107, W177, A192, R325, S353, R380 и R383, причем аминокислоты соответствуют положениям 46, 90, 92, 107, 177, 192, 325, 353, 380 и 383 SEQ ID NO: 24. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADS* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 24. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADS*, которая соответствует положениям аминокислот в SCAD, включает без ограничения R46W, G90S, G92C, 104del, R107C, W177R, A192V, R325W, S353L, R380W и R383C.

[0074] *HADHA*, также известный как ген субъединицы альфа трифункционального полиферментного комплекса, гидроксацил-КоА-дегидрогеназы, кодирует белок МТР $\alpha$ . МТР $\alpha$  представляет собой субъединицу МТР, которая расположена на внутренней мембране митохондрий, и она метаболизирует промежуточные соединения с длинной цепью. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в МТР $\alpha$ . Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *HADHA*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в МТР $\alpha$  представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHA* соответствует положениям аминокислот в МТР $\alpha$ , выбранным из: V282, I305, L341 и E510, причем аминокислоты соответствуют положениям 282, 305, 341 и 510 SEQ ID NO: 25. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHA* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 25. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHA*, которая соответствует положениям аминокислот в МТР $\alpha$ , включает без ограничения V282D, I305N, L341P и E510Q. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHA*, которая соответствует положениям аминокислот в МТР $\alpha$ , представляет собой E510Q.

[0075] *HADHB*, также известный как ген субъединицы бета трифункционального полиферментного комплекса, гидроксацил-КоА-дегидрогеназы, кодирует белок МТР $\beta$ . МТР $\beta$  представляет собой субъединицу МТР. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в МТР $\beta$ . Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *HADHB*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в МТР $\beta$  представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*),



синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHB* соответствует положениям аминокислот в МТРβ, выбранным из: G59, R61, R117, L121, T133, D242, R247, D263, G280, P294, G301 и R444, причем аминокислоты соответствуют положениям 59, 61, 117, 121, 133, 242, 247, 263, 280, 294, 301 и 444 SEQ ID NO: 26. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHB* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 26. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHB*, которая соответствует положениям аминокислот в МТРβ, включает без ограничения G59D, R61C, R61H, R117G, L121P, T133P, D242G, R247H, 259 – 270del, D263G, G280D, P294L, P294R, G301S и R444K. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADHB*, которая соответствует положениям аминокислот в МТРβ, представляет собой R247C.

[0076] *ECHS1*, также известный как ген еноил-КоА-гидратазы, короткоцепочечных жирных кислот, кодирует белок кротоназу, белок, осуществляющий катализ в отношении короткоцепочечных жирных кислот. Кротоназа метаболизирует жирные кислоты в ходе окисления жирных кислот с образованием ацетил-КоА. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в кротоназе. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECHS1*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в кротоназе представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ECHS1* соответствует положениям аминокислот в кротоназе, выбранным из: A2, F33, R54, N59, I66, E77, G90, A132, A138, D150, A158, Q159, G195, C225, K273 и E281, причем аминокислоты соответствуют положениям 2, 33, 54, 59, 66, 77, 90, 132, 138, 150, 158, 159, 195, 225, 273 и 281 SEQ ID NO: 27. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ECHS1* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 27. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ECHS1*, которая соответствует положениям аминокислот в кротоназе, включает без ограничения A2V, F33S, R54H, N59S, I66T, E77Q, G90R, A132T, A138V, D150G, A158D, Q159R, G195S, C225R, K273E и E281G.

[0077] *HADH*, также известный как ген (S)-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, кодирует белок SCHAD, белок, осуществляющий катализ в отношении короткоцепочечных жирных кислот. SCHAD функционирует в пути бета-окисления короткоцепочечных жирных кислот. Согласно некоторым вариантам

осуществления мутация присутствует в *SCHAD*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *HADH*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 17. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *SCHAD* представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADH* соответствует положениям аминокислот в *SCHAD*, выбранным из: A40, D57 и P258, причем аминокислоты соответствуют положениям 40, 57 и 258 SEQ ID NO: 28. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADH* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 28. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *HADH*, которая соответствует положениям аминокислот в *SCHAD*, включает без ограничения A40T, D57E и P258L.

[0078] *ACAA2*, также известный как ген 3-кетоацил-КоА-тиолазы среднецепочечных жирных кислот, кодирует белок МСКАТ, белок, осуществляющий катализ в отношении короткоцепочечных жирных кислот. МСКАТ осуществляет катализ в отношении кетоацил-КоА. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *SCHAD*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACAA2*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 18. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в МСКАТ представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACAA2* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 29.

[0079] *ACAT1*, также известный как ген ацетоацетил-КоА-тиолазы или ацетил-КоА-ацетилтрансферазы 1, кодирует белок ацетил-КоА-ацетилтрансферазу. Ацетил-КоА-ацетилтрансфераза функционирует в рамках метаболизма кетоновых тел. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в ацетоацетил-КоА-тиолазе. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACAT1*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в ацетоацетил-КоА-тиолазе представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACAT1* соответствует положениям аминокислот в ацетоацетил-

КоА-тиолазе, выбранным из: N93, G152, N158, G183, T297, A301, I312, A333, G379 и A380, причем аминокислоты соответствуют положениям 93, 152, 158, 183, 297, 301, 312, 333, 379 и 380 SEQ ID NO: 30. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACATI* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 30. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACATI*, которая соответствует положениям аминокислот в ацетоацетил-КоА-тиолазе, включает без ограничения 85del, N93S, G152A, N158D, G183R, T297M, A301P, I312T, A333P, G379V и A380T.

[0080] *ACADL*, также известный как ген ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, кодирует белок LCAD. LCAD катализирует бета-окисление жирных кислот с неразветвленной цепью. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в LCAD. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACADL*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в LCAD представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACADL* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 31.

[0081] *ACAD9*, также известный как ген члена 9 семейства ацил-КоА-дегидрогеназ, кодирует белок ACAD9. ACAD9 является членом семейства ACAD, который действует в отношении жирных кислот, содержащих 14-20 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в ACAD9. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ACAD9*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в ACAD9 представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACAD9* соответствует положениям аминокислот в ACAD9, выбранным из: F44, R127, R193, A220, S234, R266, C271, G303, A326, V384, E413, R414, R417, R469W, R518, R532 и L606, причем аминокислоты соответствуют положениям 44, 127, 193, 220, 234, 266, 271, 303, 326, 384, 413, 414, 417, 469, 518, 532 и 606. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACAD9* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ACAD9*, которая соответствует положениям аминокислот в ACAD9, включает без ограничения F44I, R127K,

R193W, A220V, S234F, R266Q, C271G, G303S, A326T, V384M, E413K, R414C, R417C, R469, R518H, R532W и L606H.

**[0082]** Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы предусматривают лечение нарушения FAO, обусловленного мутацией в представляющем интерес гене, причем представляющий интерес ген кодирует белок, который функционирует как вспомогательный фермент. Иллюстративные гены, кодирующие белок, который функционирует как вспомогательный фермент, включают без ограничения *ECII*, *ECI2*, *DECRI* и *ECHI*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECII*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECI2*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *DECRI*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECHI*. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в одном или более генах, выбранных из группы, состоящей из *ECII*, *ECI2*, *DECRI* и *ECHI*.

**[0083]** *ECII*, также известный как ген еноил-КоА-дельта-изомеразы 1, кодирует белок DCI. DCI представляет собой митохондриальный фермент, вовлеченный в бета-окисление ненасыщенных жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в DCI. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECII*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 33. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в DCI представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ECII* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 37.

**[0084]** *ECI2*, также известный как ген еноил-КоА-дельта-изомеразы 2, кодирует белок PECI. PECI представляет собой митохондриальный фермент, вовлеченный в бета-окисление ненасыщенных жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в PECI. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECI2*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 34. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в PECI представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ECI2* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 38.

[0085] *DECRI*, также известный как ген 2,4-диеноил-КоА-редуктазы, кодирует белок DECR. DECR участвует в метаболизме сложных еноил-КоА эфиров с ненасыщенными жирными кислотами, имеющих двойные связи по положениям как с четными, так и с нечетными номерами. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в DECR. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *DECRI*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 35. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в DECR представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *DECRI* соответствует положениям аминокислот в DECR, выбранным из: N148, Y199, S210 и K214, причем аминокислоты соответствуют положениям 148, 199, 210 и 214 SEQ ID NO: 35. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *DECRI* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 39. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *DECRI*, которая соответствует положениям аминокислот в ACAD9, включает без ограничения N148A, Y199A, S210A и K214A.

[0086] *ECH1*, также известный как ген еноил-КоА-гидратазы 1, кодирует белок ECH1. ECH1 функционирует в рамках вспомогательной стадии пути окисления жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в ECH1. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация присутствует в *ECH1*, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 36. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в ECH1 представляет собой мутацию в пептидной последовательности. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация приводит к миссенс-замене, нонсенс-замене (\*), синонимичной замене, делеции (del), вставке (ins) или сдвигу рамки считывания (fs). Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в *ECH1* соответствует одному или более разным положениям аминокислот SEQ ID NO: 40.

[0087] Мышечная ткань является мягкой тканью, обнаруживаемой у большинства животных, у которых имеются мышечные клетки. Мышечные клетки содержат белковые филаменты, которые, в некоторых случаях, скользят относительно друг друга и вызывают сокращение, которое изменяет как длину, так и форму мышечной клетки. Функция мышцы заключается в производстве силы и движения. В организме существует три типа мышц: а) скелетная мышца (мышца, ответственная за движения конечностей и внешних частей тела); б) сердечная мышца (миокард); и с) гладкая мышца (мышца, которая находится в стенках артерий и кишечника).

**[0088]** Термин «мышечная клетка» в контексте настоящего документа относится к любой клетке, которая является частью мышечной ткани. Все из миобластов, миосателлитов, мышечных трубочек и миофибрилл включено в термин «мышечные клетки» и, согласно некоторым вариантам осуществления, подвергается лечению с применением описанных в настоящем документе способов. Эффекты мышечных клеток в некоторых случаях индуцируются в скелетных, сердечных и гладких мышцах.

**[0089]** Скелетная мышца, или поперечно-полосатая мышца, обычно прикрепляется сухожилиями к кости и обычно используется для осуществления движения скелета, такого как перемещение, или для поддержания определенной позы. Хотя некоторый контроль над скелетными мышцами обычно осуществляется как безусловный рефлекс (например, постуральные мышцы или диафрагма), скелетные мышцы реагируют на сознательный контроль. Гладкая мышца, или непроизвольно сокращающаяся мышца, находится в стенках органов и структур, например, пищевода, желудка, разных отделов кишечника, тела матки, уретры и кровеносных сосудов. В отличие от скелетной мышцы, гладкая мышца не находится под сознательным контролем. Сердечная мышца также является непроизвольно сокращающейся мышцей, но по структуре в большей степени напоминает скелетную мышцу и находится только в сердце. Сердечные и скелетные мышцы являются поперечно-полосатыми, поскольку они содержат саркомеры, собранные в высокорегулярные группы пучков. Напротив, миофибриллы гладкомышечных клеток не организованы в виде саркомеров, и, следовательно, не являются поперечно-полосатыми.

**[0090]** Скелетная мышца дополнительно подразделяется на два основных типа: Тип I (или «медленно сокращающийся») и тип II (или «быстро сокращающийся»). Мышечные волокна типа I характеризуются большой плотностью капилляров и большим количеством митохондрий и миоглобина, который придает мышечной ткани типа I характерный красный цвет. Мышечные волокна типа I, в некоторых случаях, несут больше кислорода и поддерживают аэробную активность, используя жиры или углеводы в качестве источников энергии. Мышечные волокна типа I сокращаются в течение длительных периодов времени, но с небольшой силой. Мышечные волокна типа II подразделяются на три основных подтипа (IIa, IIx и IIb), которые отличаются как по скорости сокращения, так и по производимой силе. Мышечные волокна типа II сокращаются быстро и мощно, но очень быстро утомляются и, следовательно, производят лишь короткие анаэробные всплески активности, прежде чем сокращение мышц станет болезненным.

**[0091]** Биогенез митохондрий измеряется по массе и объему митохондрий посредством окрашивания гистологических срезов с применением флуоресцентно меченого антитела, специфического в отношении комплексов окислительного

фосфорилирования, такого как антитело к субъединице Vd комплекса OxPhox от Life Technologies, или с применением специфических в отношении митохондрий красителей в случае окрашивания живых клеток, таких как зонды Mito-tracker от Life Technologies. Биогенез митохондрий в некоторых случаях также измеряется путем отслеживания экспрессии генов одного или более связанных с биогенезом митохондрий факторов транскрипции, таких как PGC1 $\alpha$ , NRF1 или NRF2, с применением такой методики, как QPCR.

[0092] Согласно некоторым аспектам агонист PPAR $\delta$  вводят в терапевтически эффективном количестве субъекту (например, человеку). В контексте настоящего документа термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного ингредиента, которое вызывает требуемый биологический или медицинский ответ, например, уменьшение выраженности или ослабление симптомов подлежащего лечению состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения количество вводимого агониста PPAR $\delta$  варьируется в зависимости от ряда факторов, включая без ограничения массу субъекта, причину и/или продолжительность состояния субъекта и т. д.

#### **Соединения**

[0093] Соединение-агонист рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), представляет собой жирную кислоту, липид, белок, пептид, малую молекулу или другое химическое соединение, которое связывается с клеточным PPAR $\delta$  и вызывает нисходящий ответ, а именно транскрипцию генов, либо транскрипцию нативных генов, либо транскрипцию генов в составе репортерных конструкций, сопоставимые с эндогенными лигандами, такими как ретиноевая кислота или сопоставимые с эталонным агонистом PPAR $\delta$ , таким как карбациклин.

[0094] Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  является селективным агонистом. В контексте настоящего документа селективный агонист PPAR $\delta$  рассматривается как химическое соединение, которое связывается с клеточным PPAR $\delta$  и активирует его и практически не активирует клеточные рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR $\alpha$ ) и гамма (PPAR $\gamma$ ). В контексте настоящего документа селективный агонист PPAR $\delta$  представляет собой химическое соединение, которое характеризуется по меньшей мере 10-кратной максимальной активацией (по сравнению с эндогенным лигандом рецептора) с более чем 100-кратной эффективностью в отношении активации PPAR $\delta$  относительно любого из или обоих из PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ . Согласно дополнительному варианту осуществления селективный агонист PPAR $\delta$

представляет собой химическое соединение, которое связывается с клеточным PPAR $\delta$  человека и активирует его и практически не активирует любой из или оба из PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  человека. Согласно дополнительному варианту осуществления селективный агонист PPAR $\delta$  представляет собой химическое соединение, которое характеризуется по меньшей мере около 10-кратной, или около 20-кратной, или около 30-кратной, или около 40-кратной, или около 50-кратной, или около 100-кратной эффективностью в отношении активации PPAR $\delta$  относительно любого из или обоих из PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ .

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления селективное соединение-агонист PPAR $\delta$ , предусмотренное в настоящем документе, способно к одновременному контакту с аминокислотными остатками в положениях VAL312 и ILE328 PPAR $\delta$  (нумерация hPPAR $\delta$ ). Согласно некоторым вариантам осуществления селективное соединение-агонист PPAR $\delta$  способно к одновременному контакту с аминокислотными остатками в положениях VAL298, LEU303, VAL312 и ILE328 (нумерация hPPAR $\delta$ ).

[0096] «Активация» в настоящем документе определяется как вышеупомянутый нисходящий ответ, который в случае PPAR представляет собой транскрипцию генов. Транскрипция генов в некоторых случаях измеряется опосредованно как последующая продукция белков, отражающая активацию конкретного изучаемого подтипа PPAR. В качестве альтернативы, в некоторых случаях используют искусственную репортерную конструкцию для исследования активации отдельных PPAR, экспрессируемых в клетках. Лиганд-связывающий домен конкретного исследуемого рецептора, согласно некоторым вариантам осуществления, сливают с ДНК-связывающим доменом фактора транскрипции, который обеспечивает подходящие лабораторные показатели, например, ДНК-связывающим доменом фактора транскрипции GAL4 дрожжей. Слитым белком в некоторых случаях трансфицируют лабораторную линию клеток, а также энхансером Gal4, который воздействует на экспрессию белка люциферазы. При трансфекции такой системой лабораторной линии клеток, связывание агониста рецептора со слитым белком будет приводить в результате к оптическому излучению.

[0097] Селективный агонист PPAR $\delta$ , согласно некоторым вариантам осуществления, иллюстрирует указанный выше профиль транскрипции гена в клетках, селективно экспрессирующих PPAR $\delta$ , но не в клетках, селективно экспрессирующих PPAR $\gamma$  или PPAR $\alpha$ . Согласно одному варианту осуществления клетки экспрессируют PPAR $\delta$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\alpha$  человека соответственно.

[0098] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  характеризуется значением EC<sub>50</sub> менее чем около 5 мкМ, как определено с помощью



анализа трансактивации PPAR с транзиентной трансфекцией. Согласно одному варианту осуществления значение  $EC_{50}$  составляет менее чем около 1 мкМ. Согласно другому варианту осуществления значение  $EC_{50}$  составляет менее чем около 500 нМ. Согласно другому варианту осуществления значение  $EC_{50}$  составляет менее чем около 100 нМ. Согласно другому варианту осуществления значение  $EC_{50}$  составляет менее чем около 50 нМ.

**[0099]** Анализ трансактивации PPAR с транзиентной трансфекцией в некоторых случаях основывается на транзиентной трансфекции клеток HEK293 человека двумя плазмидами, кодирующими химерный тестируемый белок и репортерный белок соответственно. Химерный тестируемый белок в некоторых случаях является продуктом слияния ДНК-связывающего домена (DBD) фактора транскрипции GAL4 дрожжей и лиганд-связывающего домена (LBD) белков PPAR человека. Фрагмент PPAR-LBD, содержащийся в дополнение к лиганд-связывающему карману, также имеет нативный домен активации, позволяющий слитому белку функционировать в качестве фактора транскрипции, зависимо от лиганда PPAR. GAL4 DBD будет направлять химерный белок для связывания только с энхансерами Gal4 (которых нет в клетках HEK293). Репортерная плазида содержала энхансер Gal4, управляющий экспрессией белка люциферазы светлячка. После трансфекции клетки HEK293 экспрессировали слитый белок GAL4-DBD-PPAR-LBD. Слитый белок, в свою очередь, будет связываться с энхансером Gal4, осуществляющим контроль экспрессии люциферазы, и не будет ничего делать в отсутствие лиганда. После добавления к клеткам лиганда PPAR будет продуцироваться белок люцифераза в количествах, соответствующих активации белка PPAR. Количество белка люциферазы измеряется по оптическому излучению после добавления соответствующего субстрата.

**[00100]** Культивирование и трансфекция клеток: Клетки HEK293 в некоторых случаях выращивают в DMEM + 10% FCS. Клетки в некоторых случаях высевают в 96-луночные планшеты за сутки до трансфекции с получением конfluence 50-80% при трансфекции. В некоторых случаях проводят трансфекцию с использованием в общей сложности 0,8 мг ДНК, содержащей 0,64 мг pM1a/gLBD, 0,1 мг pCMVbGal, 0,08 мг pGL2(Gal4)<sub>5</sub> и 0,02 мг pADVANTAGE, на лунку, с применением реагента для трансфекции FuGene в соответствии с инструкциями производителя. Клетки в некоторых случаях экспрессируют белок в течение 48 часов с последующим добавлением соединения.

**[00101]** Плазмиды: PPAR $\delta$  человека в некоторых случаях получают с помощью ПЦР-амплификации с применением кДНК, синтезированной с помощью обратной транскрипции мРНК из печени, жировой ткани и плаценты человека соответственно. Согласно некоторым

вариантам осуществления амплифицированные кДНК клонируют в pCR2.1 и секвенируют. Лиганд-связывающий домен (LBD) каждой изоформы PPAR в некоторых случаях получают с помощью ПЦР (PPAR $\delta$ : aa 128 – С-конец) и сливают с ДНК-связывающим домен (DBD) фактора транскрипции GAL4 дрожжей путем субклонирования фрагментов в рамку считывания в вектор pM1 (Sadowski et al. (1992), Gene 118, 137) с получением плазмид pM1 $\alpha$ LBD, pM1 $\gamma$ LBD и pM1 $\delta$ . Последующие продукты слияния в некоторых случаях проверяют с помощью секвенирования. Репортер в некоторых случаях конструируют путем вставки олигонуклеотида, кодирующего пять повторов последовательности узнавания GAL4 (Webster et al. (1988), Nucleic Acids Res. 16, 8192), в промотор вектора pGL2 (Promega), с получением плазмиды pGL2(GAL4)<sub>5</sub>. pCMVbGal в некоторых случаях покупают у Clontech и pADVANTAGE, в некоторых случаях покупают у Promega.

**[00102] Соединения.** Соединения в некоторых случаях растворяют в DMSO и разводят 1:1000 при добавлении к клеткам. Соединения в некоторых случаях тестируют в четырех повторах в концентрациях в диапазоне от 0,001 до 300 мкМ. Клетки в некоторых случаях обрабатывают соединением в течение 24 ч с последующим проведением люциферазного анализа. Каждое соединение в некоторых случаях тестируют по меньшей мере в двух отдельных экспериментах.

**[00103] Люциферазный анализ.** В некоторых случаях среду, включающую тестируемое соединение, отбирают, и в некоторых случаях в каждую лунку добавляют 100 мкл PBS, включающего 1 мМ Mg<sup>++</sup> и Ca<sup>++</sup>. Согласно некоторым вариантам осуществления люциферазный анализ проводят с применением набора LucLite в соответствии с инструкциями производителя (Packard Instruments). Оптическое излучение в некоторых случаях определяют количественно с помощью подсчета на Packard LumiCounter. Для измерения активности  $\beta$ -галактозидазы 25 мл супернатанта из каждого лизата после трансфекции в некоторых случаях переносят в новый микропланшет. Согласно некоторым вариантам осуществления  $\beta$ -галактозидазные анализы проводят в планшетах с микролунами с применением набора от Promega и результаты считывают на ридере Labsystems Ascent Multiscan. Данные по активности  $\beta$ -галактозидазы в некоторых случаях применяют для нормализации (эффективность трансфекции, рост клеток и т. д.) данных по люциферазе.

**[00104] Статистические методы.** Активность соединения в некоторых случаях рассчитывают как кратную индукцию по сравнению с необработанным образцом. Согласно некоторым вариантам осуществления для каждого соединения эффективность (максимальная активность) приводится как относительная активность по сравнению с Wy14,643 для PPAR $\alpha$ , розиглитазоном для PPAR $\gamma$  и карбациклином для PPAR $\delta$ . EC<sub>50</sub>

представляет собой концентрацию, дающую 50% максимальной наблюдаемой активности. Значения  $EC_{50}$  в некоторых случаях рассчитывают посредством нелинейной регрессии с применением GraphPad PRISM 3.02 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния).

**[00105]** Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  имеет молекулярную массу менее чем около 1000 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 950 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 900 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 850 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 800 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 750 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 700 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 650 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 600 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 550 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 500 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 450 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 400 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 350 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 300 г/моль, или молекулярную массу менее чем около 250 г/моль. Согласно другому варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  имеет молекулярную массу более чем около 200 г/моль, или молекулярную массу более чем около 250 г/моль, или молекулярную массу более чем около 250 г/моль, или молекулярную массу более чем около 300 г/моль, или молекулярную массу более чем около 350 г/моль, или молекулярную массу более чем около 400 г/моль, или молекулярную массу более чем около 450 г/моль, или молекулярную массу более чем около 500 г/моль, или молекулярную массу более чем около 550 г/моль, или молекулярную массу более чем около 600 г/моль, или молекулярную массу более чем около 650 г/моль, или молекулярную массу более чем около 700 г/моль, или молекулярную массу более чем около 750 г/моль, или молекулярную массу более чем около 800 г/моль, или молекулярную массу более чем около 850 г/моль, или молекулярную массу более чем около 900 г/моль, или молекулярную массу более чем около 950 г/моль, или молекулярную массу более чем около 1000 г/моль. Любые из верхних и нижних пределов, описанных выше в этом абзаце, в некоторых вариантах осуществления объединены.

**[00106]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение-агонист PPAR $\delta$ , раскрытое в любой из следующих опубликованных заявок на выдачу патента: WO 97/027847, WO 97/027857, WO 97/028115, WO 97/028137, WO 97/028149, WO 98/027974, WO 99/004815, WO 2001/000603, WO 2001/025181, WO 2001/025226, WO 2001/034200, WO 2001/060807, WO 2001/079197, WO 2002/014291, WO 2002/028434, WO 2002/046154, WO 2002/050048, WO 2002/059098, WO 2002/062774, WO 2002/070011, WO 2002/076957, WO 2003/016291, WO 2003/024395, WO 2003/033493, WO 2003/035603, WO 2003/072100, WO 2003/074050, WO 2003/074051, WO 2003/074052, WO

2003/074495, WO 2003/084916, WO 2003/097607, WO 2004/000315, WO 2004/000762, WO 2004/005253, WO 2004/037776, WO 2004/060871, WO 2004/063165, WO 2004/063166, WO 2004/073606, WO 2004/080943, WO 2004/080947, WO 2004/092117, WO 2004/092130, WO 2004/093879, WO 2005/060958, WO 2005/097098, WO 2005/097762, WO 2005/097763, WO 2005/115383, WO 2006/055187, WO 2007/003581 и WO 2007/071766 (каждая из которых включена для таких соединений-агонистов PPAR $\delta$ ).

[00107] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение-агонист PPAR $\delta$ , раскрытое в любой из следующих опубликованных заявок на выдачу патента: WO2014/165827; WO2016/057660; WO2016/057658; WO2017/180818; WO2017/062468; и WO/2018/067860 (каждая из которых включена для таких соединений-агонистов PPAR $\delta$ ).

[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение-агонист PPAR $\delta$ , раскрытое в любой из следующих опубликованных заявок на выдачу патента: публикации заявки на выдачу патента Соединенных Штатов №№ 20160023991, 201 70226154, 20170304255 и 20170305894 (каждая из которых включена для таких соединений-агонистов PPAR $\delta$ ).

[00109] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиалкилкарбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение феноксиалкилкарбоновой кислоты представляет собой соединение 2-метилфеноксиалкилкарбоновой кислоты.

[00110] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиалкилкарбоновой кислоты, которое представляет собой соединение феноксиэтановой кислоты, соединение феноксипропановой кислоты, соединение феноксипропеновой кислоты, соединение феноксибутановой кислоты, соединение феноксибутеновой кислоты, соединение феноксипентановой кислоты, соединение феноксипентеновой кислоты, соединение феноксигексановой кислоты, соединение феноксигексеновой кислоты, соединение феноксиоктановой кислоты, соединение феноксиоктеновой кислоты, соединение феноксинонановой кислоты, соединение феноксиноненовой кислоты, соединение феноксидекановой кислоты или соединение феноксидеценновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиэтановой кислоты или соединение феноксигексановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиэтановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение феноксиэтановой кислоты

представляет собой соединение 2-метилфеноксиэтановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксигексановой кислоты.

[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиэтановой кислоты, соединение ((бензамидометил)фенокси)гексановой кислоты, соединение ((гетероарилметил)фенокси)гексановой кислоты, соединение метилтиофеноксиэтановой кислоты или соединение аллилоксифеноксиэтановой кислоты.

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение ((бензамидометил)фенокси)гексановой кислоты.

[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение ((гетероарилметил)фенокси)гексановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение ((имидазолилметил)фенокси)гексановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение имидазол-1-илметилфеноксигексановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение 6-(2-((2-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты.

[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение аллилоксифеноксиэтановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение аллилоксифеноксиэтановой кислоты представляет собой соединение 4-аллилокси-2-метилфенокси)этановой кислоты.

[00115] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение метилтиофеноксиэтановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение 4-(метилтио)фенокси)этановой кислоты.

[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиалкилкарбоновой кислоты, выбранное из группы, состоящей из: (Z)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]фенокси]уксусной кислоты; (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты (соединение 1); (E)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-

трифторметилфенил)аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты; (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты; (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовой кислоты; {4-[3-изобутоксид-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; {4-[3-изобутоксид-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; и {4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты; (*R*)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты; (*R*)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты; (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты (соединение 1); 2-{4-[(2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил}метил)сульфанил]-2-метилфенокси}-2-метилпропановой кислоты (соделглитазар; GW677954); 2-[2-метил-4-[[3-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метокси]фенил]тио]фенокси]-уксусной кислоты; 2-[2-метил-4-[[[4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-5-тиазолил]метил]тио]фенокси]-уксусной кислоты (GW-501516); 4-[[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метилфенокси]уксусной кислоты (GW0742, также известная как GW610742); 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-1(*E*)-пропенил]феноксил]-2-метилпропановой кислоты (элафибранор; GFT-505); {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2Н-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусной кислоты; и [4-((2*R*)-2-этокси-3-[4-(трифторметил)фенокси]пропил)сульфанил]-2-метилфенокси]уксусной кислоты (селаделпар; MBX-8025); (*S*)-4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты или ее тозилатной соли (KD-3010); (2*s*)-2-{4-бутоксид-3-[(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)карбонил]амино}метилбензилбутановой кислоты (TIPP-204); [4-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенокси)пропокси]фенокси]уксусной кислоты (L-165,0411); 2-(4-{2-[(4-хлорбензоил)амино]этил}фенокси)-2-метилпропановой кислоты (безафибрат); или его фармацевтически приемлемую соль.

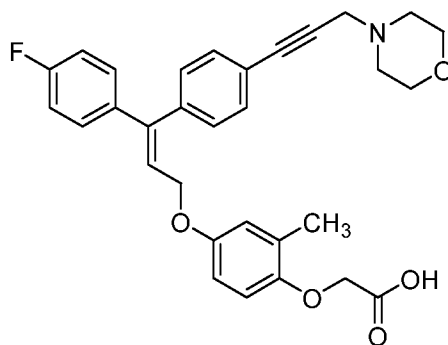
**[00117]** Согласно другому варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение 2-метилфеноксикалкарбоновой кислоты, выбранное из группы, состоящей из (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты (соединение 1); 2-{4-[(2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил}метил)сульфанил]-2-метилфенокси}-2-метилпропановой кислоты (соделглитазар; GW677954); 2-[2-метил-4-[[3-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метокси]фенил]тио]фенокси]-уксусной кислоты; 2-[2-

метил-4-[[[4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-5-тиазолил]метил]тио]фенокси]-уксусной кислоты (GW-501516); 4-[[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метилфенокси]уксусной кислоты (GW0742, также известная как GW610742); 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-1(E)-пропенил]феноксил]-2-метилпропановой кислоты (элафибранор; GFT-505); {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусной кислоты; и 4-({(2R)-2-этоксиг-3-[4-(трифторметил)феноксиг]пропил}сульфанил)-2-метилфеноксиг]уксусной кислоты (селаделпар; MBX-8025).

[00118] Согласно другому варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из (S)-4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты или ее тозилатной соли (KD-3010); (2s)-2-{4-бутоксиг-3-[[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]карбонил}амино]метил}бензил}бутановой кислоты (TIPP-204); 4-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфеноксиг)пропоксиг]феноксиг]уксусной кислоты (L-165,0411); и 2-(4-{2-[(4-хлорбензоил)амино]этил}феноксиг)-2-метилпропановой кислоты (безафибрат).

[00119] Согласно другому варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соделглитазара; лобеглитазона; нетоглитазона; и изаглитазона; 2-(4-{2-[(4-хлорбензоил)амино]этил}феноксиг)-2-метилпропановой кислоты (безафибрат); 2-[2-метил-4-[[3-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метоксиг]фенил]тио]феноксиг]-уксусной кислоты (см. WO 2003/024395); (S)-4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновой кислоты или ее тозилатной соли (KD-3010); 4-бутоксиг-а-этил-3-[[[2-фтор-4-(трифторметил)бензоил]амино]метил]-бензолпропановой кислоты (TIPP-204); 2-[2-метил-4-[[[4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-5-тиазолил]метил]тио]феноксиг]-уксусной кислоты (GW-501516); 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-1(E)-пропенил]феноксиг]-2-метилпропановой кислоты (GFT-505); {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-феноксиг}-уксусной кислоты; и 4-({(2R)-2-этоксиг-3-[4-(трифторметил)феноксиг]пропил}сульфанил)-2-метилфеноксиг]уксусной кислоты (селаделпар; MBX-8025).

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилоксиг]-2-метил-феноксиг]уксусную кислоту (соединение 1):

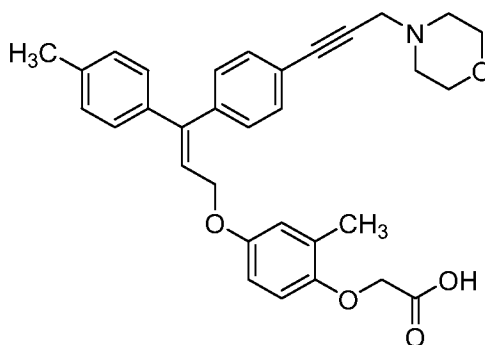


[00121] Пример химического синтеза (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты можно найти в примере 10 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/071766.

[00122] Соединение 1 тестировали на всех трех подтипах PPAR человека (hPPAR): hPPAR $\alpha$ , hPPAR $\gamma$  и hPPAR $\delta$  в анализах *in vitro*, тестируя в отношении такой активности. Соединение 1 проявляло значимо большую селективность в отношении PPAR $\delta$  по сравнению с PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  (по меньшей мере в около 100 раз и по меньшей мере в около 400 раз соответственно). В некоторых случаях соединение 1 действует как полный агонист PPAR $\delta$  и только как частичный агонист как для PPAR $\alpha$ , так и для PPAR $\gamma$ . В некоторых случаях для соединения 1 была продемонстрирована пренебрежимо малая активность в отношении PPAR $\alpha$  и/или PPAR $\gamma$  в анализах трансаактивации, в которых тестируют такую активность.

[00123] Согласно некоторым вариантам осуществления для соединения 1 не была показана какая-либо активность в отношении ретиноидного X рецептора человека (hRXR) или активность в отношении ядерных рецепторов FXR, LXR $\alpha$  или LXR $\beta$ , как полного агониста PPAR $\delta$  и только частичного агониста как для PPAR $\alpha$ , так и для PPAR $\gamma$ .

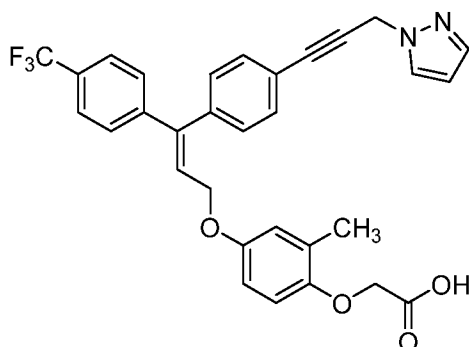
[00124] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (Z)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-фенокси]уксусную кислоту:



[00125] Пример химического синтеза (Z)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты можно найти в примере 3 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/071766.

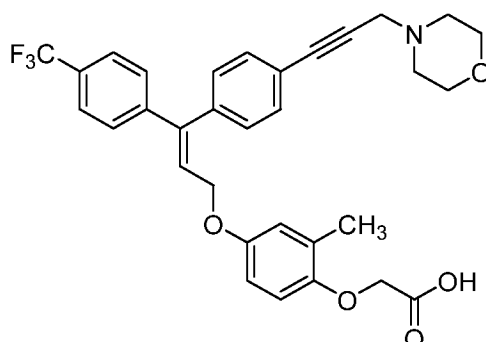


**[00126]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]фенокси]уксусную кислоту:



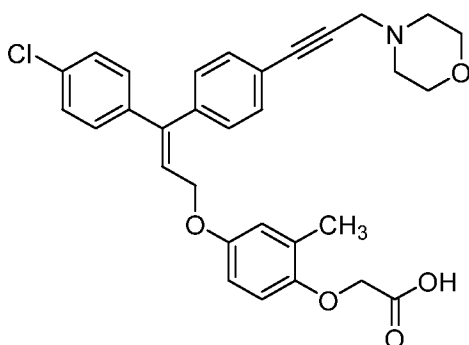
**[00127]** Пример химического синтеза (*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]фенокси]уксусной кислоты можно найти в примере 4 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/071766.

**[00128]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)аллилокси]-фенокси]уксусную кислоту:



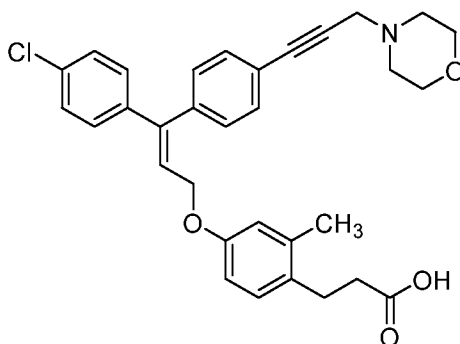
**[00129]** Пример химического синтеза (*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)аллилокси]-фенокси]уксусной кислоты можно найти в примере 20 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/071766.

**[00130]** Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту:



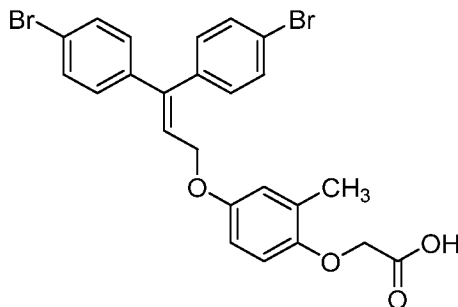
[00131] Пример химического синтеза (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты можно найти в примере 46 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/071766.

[00132] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовую кислоту:



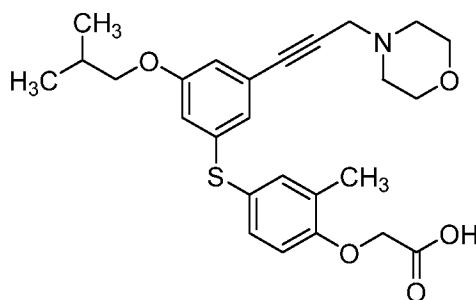
[00133] Пример химического синтеза (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовой кислоты можно найти в примере 63 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/071766.

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой {4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-фенокси}-уксусную кислоту:



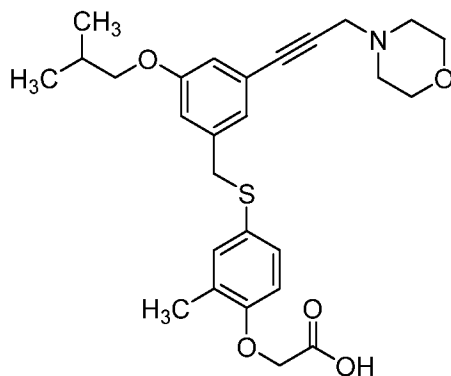
[00135] Пример химического синтеза {4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-фенокси}-уксусной кислоты можно найти в примере 10 публикации заявки согласно РСТ № WO 2004/037776.

[00136] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой {4-[3-изобутокс-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусную кислоту:



[00137] Пример химического синтеза {4-[3-изобутоксис-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфанил]-2-метил-феноксис}-уксусной кислоты можно найти в примере 9 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/003581.

[00138] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой {4-[3-изобутоксис-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфанил]-2-метил-феноксис}-уксусную кислоту:



[00139] Пример химического синтеза {4-[3-изобутоксис-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфанил]-2-метил-феноксис}-уксусной кислоты можно найти в примере 35 публикации заявки согласно РСТ № WO 2007/003581.

[00140] Соответственно, согласно одному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: (*Z*)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-феноксис]уксусной кислоты; (*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]феноксис]уксусной кислоты; (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-феноксис]уксусной кислоты; (*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)аллилокси]-феноксис]уксусной кислоты; (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-феноксис]уксусной кислоты; (*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовой кислоты; {4-[3-изобутоксис-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфанил]-2-метил-феноксис}-уксусной кислоты; {4-[3-изобутоксис-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфанил]-2-метил-феноксис}-уксусной кислоты; и {4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-феноксис}-уксусной кислоты; или его фармацевтически приемлемую соль.

[00141] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-феноксис]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления

агонист PPAR $\delta$  представляет собой натриевую соль (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусной кислоты.

[00142] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5, соединение 6, соединение 7, соединение 8, соединение 9, соединение 10, соединение 11, соединение 12, соединение 13, соединение 14, соединение 15 или соединение 16, раскрытые в Wu *et al. Proc Natl Acad Sci USA* March 28, 2017 114 (13) E2563-E2570.

[00143] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановую кислоту или (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановую кислоту или их фармацевтически приемлемую соль.

[00144] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой гемисульфатную соль (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой меглюминовую соль (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты.

[00145] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой гемисульфатную соль (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой меглюминовую соль (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты.

[00146] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой 2-(2-метил-4-(((2-(4-(трифторметил)фенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тио)фенокси)уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

[00147] Согласно дополнительному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  представляет собой (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-

(трифторметил)фенокси)пропил)тио)фенокси)уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

[00148] Термин «фармацевтически приемлемая соль», по отношению к агонисту PPAR $\delta$ , относится к соли агониста PPAR $\delta$ , которая не вызывает значимого раздражения у млекопитающего, которому ее вводят, и практически не нейтрализует биологическую активность и свойства соединения. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, редакторы, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические соли обычно более растворимы и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соках, по сравнению с неионными веществами, и поэтому являются пригодными в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость зачастую зависит от pH, возможно избирательное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и в некоторых случаях эта способность используется как один из аспектов возможности отсроченного и замедленного высвобождения. Также, поскольку солеобразующая молекула в некоторых случаях находится в равновесии с нейтральной формой, прохождение через биологические мембраны в некоторых случаях регулируется.

[00149] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли обычно получают путем проведения реакции свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой или путем проведения реакции кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием. Согласно некоторым вариантам осуществления термин применяется по отношению к любому соединению по настоящему изобретению. Репрезентативные соли включают следующие соли: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, монокалий малеат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, калий, салицилат, натрий, стеарат, основную уксуснокислую соль, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид, триметиламмоний и валерат. Когда присутствует кислотный заместитель, такой как -CO<sub>2</sub>H, в некоторых случаях возможно

образование соли аммония, морфолина, натрия, калия, бария, кальция и т. п. для применения в качестве лекарственной формы. Когда присутствует основная группа, такая как амина, или основной гетероарильный радикал, такой как пиридил, в некоторых случаях образовывается кислая соль, такая как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфат, трифторацетат, трихлорацетат, ацетат, оксалат, малеат, пируват, малонат, сукцинат, цитрат, тартрат, фумарат, манделат, бензоат, циннамат, метансульфонат, этансульфонат, пикрат и т. п., и они включают кислоты, относящиеся к фармацевтически приемлемым солям, перечисленным в Berge, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66(1), pp. 1-19 (1977).

### **Определенная терминология**

[00150] Если не указано иное, следующие термины, применяемые в настоящей заявке, имеют приведенные ниже определения. Применение термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Применяемые в настоящем документе заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описанный заявляемый объект.

[00151] Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента в контексте настоящего документа означает отсутствие постоянного негативного воздействия на общее состояние здоровья подлежащего лечению субъекта.

[00152] Термин «модулировать» в контексте настоящего документа означает взаимодействие с мишенью, либо прямо, либо опосредованно, с целью изменения активности мишени, включая, исключительно в качестве примера, повышение активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или расширение активности мишени.

[00153] Термин «модулятор» в контексте настоящего документа относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью либо прямо, либо опосредованно. Взаимодействия включают без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором является антагонист. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором является деструктор.

[00154] Термины «вводить», «осуществление введения», «введение» и т. п. в контексте настоящего документа относятся к способам, которые в некоторых случаях обеспечивают возможность доставки соединений или композиций в требуемый участок биологического действия. Такие способы включают без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривентральную, внутримышечную, внутрисосудистую инъекцию или инфузию),

местное и ректальное введение. Специалисты в данной области знакомы с методиками введения, которые можно использовать для соединений и описанных в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения и композиции вводят перорально.

**[00155]** Подразумевается, что термины «совместное введение» и т. п. в контексте настоящего документа охватывают введение выбранных лечебных средств одному пациенту, и предусматривается, что они включают схемы лечения, при которых средства вводят с использованием одного и того же или различных путей введения, или одновременно или в разное время.

**[00156]** Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего документа относятся к достаточному количеству подлежащих введению средства или соединения, которое будет обеспечивать ослабление тяжести, до некоторой степени, одного или более из симптомов подлежащих лечению заболевания или состояния. Результат включает уменьшение выраженности и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе, требуемое для обеспечения клинически значимого снижения в отношении симптомов заболевания. В отдельных случаях подходящее «эффективное» количество необязательно определяется с применением таких методик, как исследование с повышением дозы до максимально переносимой.

**[00157]** Термины «усиливать» или «усиление» в контексте настоящего документа означает повышение или продление в отношении любого из мощности или продолжительности требуемого эффекта. Таким образом, что касается усиления эффекта лечебных средств, термин «усиление» относится к способности повышать или увеличивать, либо в контексте мощности, либо продолжительности, эффекта других лечебных средств в отношении системы. «Усиливающее эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого лечебного средства в требуемой системе.

**[00158]** Термин «фармацевтическая комбинация» в контексте настоящего документа означает продукт, который образуется в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль и совместно вводимое средство, оба вводят пациенту

одновременно в форме единого объекта или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль и совместно вводимое средство, вводят пациенту в виде отдельных объектов либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных интервалов, причем такое введение обеспечивает наличие эффективных уровней двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к комбинированной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

**[00159]** Термины «набор» и «изделие» применяются как синонимы.

**[00160]** Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого представителя класса млекопитающие: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьянообразных; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овца, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т. д. Согласно одному аспекту млекопитающее является человеком.

**[00161]** Термины «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» в контексте настоящего документа включают ослабление, смягчение или уменьшение интенсивности по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, приостановку развития заболевания или состояния, ослабление тяжести заболевания или состояния, содействие регрессии заболевания или состояния, ослабление тяжести состояния, причиной которого является заболевание или состояние, или прекращение проявления симптомов заболевания или состояния, профилактически и/или терапевтически.

### **Фармацевтические композиции**

**[00162]** Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения составляют в виде фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции составляют стандартным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений с получением препаратов, которые применяют фармацевтически. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, девятнадцатое изд.



(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, седьмое изд. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

**[00163]** Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение описанных в настоящем документе соединений и композиций в некоторых случаях осуществляют с помощью любого способа, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Такие способы включают без ограничения доставку посредством энтеральных путей (включая применение перорального, желудочного или дуоденального зонда для искусственного питания, ректального суппозитория и клизмы), парентеральных путей (инъекция или инфузия, включая внутриартериальную, внутрисердечную, внутрикожную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутрибрюшинную, интратекальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционного, чрескожного, трансмукозального, подъязычного, буккального и местного (включая накожное, кожное введение, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное введение) введения, хотя наиболее подходящий путь в некоторых случаях зависит, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, описанные в настоящем документе соединения в некоторых случаях вводят местно на участок, которую нужно лечить, например, путем местной инфузии в ходе хирургического вмешательства, местного нанесения, такого как с использованием кремов или мазей, инъекции, катетера или импланта. Введение в некоторых случаях осуществляется путем прямой инъекции в участок пораженных ткани или органа.

**[00164]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения агонист PPAR $\delta$  включен в

фармацевтическую композицию. В контексте настоящего документа термин «фармацевтическая композиция» относится к жидкой или твердой композиции, предпочтительно твердой (например, гранулированному порошку), которая содержит фармацевтически активный ингредиент (например, агонист PPAR $\delta$ ) и по меньшей мере носитель, где ни один из ингредиентов обычно не является биологически нежелательными в вводимых количествах.

[00165] Фармацевтические композиции, включающие агонист PPAR $\delta$ , в некоторых случаях могут иметь любое агрегатное состояние, которое является фармацевтически приемлемым. Фармацевтические композиции для перорального введения являются особенно предпочтительными. Согласно одному варианту осуществления таких фармацевтических композиций включено эффективное количество агониста PPAR $\delta$ .

[00166] В некоторых случаях следуют известным способам составления фармацевтических композиций, которые обычно применяются в фармацевтике. Предусмотрены все обычные типы композиций, включая без ограничения таблетки, жевательные таблетки, капсулы и растворы. Количество агониста PPAR $\delta$ , однако, лучше всего определяется как эффективное количество, то есть количество агониста PPAR $\delta$ , которое предоставляет требуемую дозу субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Любые из агонистов PPAR $\delta$ , как описано в настоящем документе, составляют в виде любой требуемой формы композиции.

[00167] Капсулы в некоторых случаях получают путем смешивания агониста PPAR $\delta$  с подходящим разбавителем и наполнения капсул надлежащим количеством смеси. Обычные разбавители включают инертные вещества в виде порошка, такие как крахмал множества разных видов, целлюлоза в виде порошка, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные пищевые порошки.

[00168] Таблетки в некоторых случаях получают путем прямого прессования, влажной грануляции или сухой грануляции. Их составы обычно включают разбавители, связующие, смазывающие вещества и разрыхлители, а также агонист PPAR $\delta$ . Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахар в виде порошка. Производные целлюлозы в виде порошка также являются пригодными. Типичные связующие для таблеток представляют собой такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т. п. Также подходят природные и синтетические камеди, включая гуммиарабик, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и т. п. В некоторых случаях связующими также служат полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски.

[00169] Смазывающее вещество в составе таблетки в некоторых случаях помогает предотвратить прилипание таблетки и пуансонов в матрице. Смазывающее вещество в некоторых случаях выбирают из таких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла.

[00170] Средства для улучшения распадаемости таблеток представляют собой вещества, которые набухают при намокании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают виды крахмала, виды глины, виды целлюлозы, альгинаты и камеди. Более конкретно, в некоторых случаях применяют, например, кукурузный и картофельный крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонитовую глину, древесную целлюлозу, натуральную губку в виде порошка, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовую пульпу и карбоксиметилцеллюлозу, а также лаурилсульфат натрия.

[00171] Кишечнорастворимые составы зачастую применяют для защиты активного ингредиента от сильно кислого содержимого желудка. Такие составы создают путем покрытия твердой лекарственной формы пленкой из полимера, который является нерастворимым в кислой среде и растворим в основной среде. Иллюстративные пленки представляют собой фталат ацетата целлюлозы, фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы.

[00172] Таблетки зачастую покрывают сахаром в качестве вкусоароматической добавки и герметика. Агонисты PPAR $\delta$  в некоторых случаях также составляют в виде жевательных таблеток с применением в составе больших количеств приятных на вкус веществ, таких как маннит.

[00173] В некоторых случаях применяют трансдермальные пластыри. Обычно пластырь содержит смолянистую композицию, в которой активное(-ые) соединение(-я) будет(-ут) растворяться или частично растворяться, и он удерживается в контакте с кожей с помощью пленки, которая защищает композицию. Также применяют другие, более сложные композиции пластырей, особенно те, которые имеют мембрану, пронизанную бесчисленными порами, через которые лекарственные средства перекачиваются за счет осмотического действия.

[00174] В любом варианте осуществления, в котором агонист PPAR $\delta$  включен в фармацевтическую композицию, такие фармацевтические композиции в некоторых случаях находятся в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, троше, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, в некоторых случаях получают в соответствии с любым известным способом, и такие композиции в некоторых случаях содержат одно или более средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, с целью получения фармацевтически привлекательных и приятных на вкус препаратов. Таблетки в некоторых

случаях содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества включают, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие средства и средства для улучшения распадаемости таблеток, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие средства, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки в некоторых случаях не имеют покрытия или в некоторых случаях они покрыты оболочкой с помощью известных методик с целью отсрочки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения замедленного действия в течение более длительного периода времени. Например, в некоторых случаях используют материалы для обеспечения отсроченного высвобождения, такие как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

#### **Способы введения дозы и схемы лечения**

[00175] Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) применяют в получении лекарственных препаратов для лечения нарушений окисления жирных кислот (FAOD) у млекопитающего. Способы лечения любых из описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, которые включают агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), активный метаболит, пролекарство, в терапевтически эффективных количествах, указанному млекопитающему.

[00176] Согласно определенным вариантам осуществления композиции, содержащие описанное(-ые) в настоящем документе соединение(-я), вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В случае определенных терапевтических применений, композиции вводят пациенту, который уже страдает заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной задержки развития по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья, массы пациента и ответа на лекарственные средства, и мнения врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют с помощью способов, включающих без ограничения клиническое исследование с повышением дозы до максимально переносимой и/или с целью определения оптимальной дозы.

[00177] В случае профилактических применений, композиции, содержащие агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), вводят пациенту, у которого имеется предрасположенность к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию, или иным образом подверженному риску указанного. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». В случае такого применения, точные количества также зависят от состояния, массы пациента и т. п. При применении у пациентов, эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, и мнения врача. Согласно одному аспекту варианты профилактического лечения включают введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом подлежащего лечению заболевания и которое в настоящее время находится в состоянии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), с целью предупреждения возвращения симптомов заболевания или состояния.

[00178] В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) осуществляется хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью уменьшения интенсивности или другого контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния у пациента.

[00179] В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента улучшается, дозу вводимого лекарственного средства временно снижают или ее введение временно приостанавливают на определенный период времени (т. е. «отдых» от лекарственного средства). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность «отдыха» от лекарственного средства составляет от 2 суток до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток или более 28 суток. В ходе «отдыха» от лекарственного средства дозу снижают, исключительно в качестве примера, на около 10%-100%, включая, исключительно в качестве примера, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% и около 100%.

[00180] После улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Затем, согласно конкретным вариантам осуществления, дозировку

или частоту введения, или как одно, так и второе, снижают, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшенное течение заболевания, нарушения или состояния. Однако, согласно определенным вариантам осуществления пациенту требуется периодическое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

**[00181]** Согласно одному аспекту агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят ежесуточно людям с FAOD, нуждающимся в терапии агонистом PPAR $\delta$  (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят три раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят раз в двое суток. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в неделю.

**[00182]** В некоторых случаях агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или больше. В некоторых случаях агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в сутки. Агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), согласно некоторым вариантам осуществления, вводят ежесуточно, каждые сутки, через сутки, пять дней в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, две недели в месяц, три недели в месяц, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц или больше. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в сутки, например, утром и вечером. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в течение по меньшей мере 1 суток, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 10 лет или больше. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в сутки в течение по меньшей мере или около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев,

5 месяцев, 6 месяцев или больше. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки или более четырех раз в сутки в течение по меньшей мере или около 1 недели, 2 недель, 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или больше.

[00183] В целом, дозы агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), используемые для лечения описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у людей, обычно находятся в диапазоне от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела на дозу. Согласно одному варианту осуществления требуемая доза обычно представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей доз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) обычно представлен в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или в течение короткого периода времени) один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) обычно представлен в виде разделенных доз, которые вводят в равных частях два раза в сутки.

[00184] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят человеку перорально в дозе от около 0,1 мг до около 10 мг/кг массы тела на дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят человеку по непрерывной схеме применения препарата. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят человеку по непрерывной схеме ежесуточного применения препарата.

[00185] Термин «непрерывная схема применения препарата» относится к введению конкретного лечебного средства с регулярными интервалами. Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывная схема применения препарата относится к введению конкретного лечебного средства с регулярными интервалами без «отдыха» от лекарственного средства в случае конкретного лечебного средства. Согласно некоторым другим вариантам осуществления непрерывная схема применения препарата относится к введению конкретного лечебного средства курсами. Согласно некоторым другим вариантам осуществления непрерывная схема применения препарата относится к введению конкретного лечебного средства курсами введения лекарственного средства с

последующим «отдыхом» от лекарственного средства (например, с периодом вымывания или другим таким периодом времени, когда лекарственное средство не вводится) в случае конкретного лечебного средства. Например, согласно некоторым вариантам осуществления лечебное средство вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю, раз в двое суток, раз в трое суток, раз в четверо суток, ежесуточно в течение недели с последующей неделей без введения лечебного средства, ежесуточно в течение двух недель с последующими одной или двумя неделями без введения лечебного средства, ежесуточно в течение трех недель с последующими одной, двумя или тремя неделями без введения лечебного средства, ежесуточно в течение четырех недель с последующими одной, двумя, тремя или четырьмя неделями без введения лечебного средства, с введением лечебного средства один раз в неделю с последующей неделей без введения лечебного средства или с введением лечебного средства раз в две недели с последующими двумя неделями без введения лечебного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют два раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют три раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют более трех раз в сутки.

[00186] Термин «непрерывная схема ежесуточного применения препарата» относится к введению конкретного лечебного средства каждые сутки примерно в одно и то же время каждые сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют два раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют три раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления ежесуточное введение осуществляют более трех раз в сутки.

[00187] Согласно некоторым вариантам осуществления количество агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) вводят один раз в сутки. Согласно некоторым другим вариантам осуществления количество агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) вводят два раза в сутки. Согласно некоторым другим вариантам осуществления количество агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) вводят три раза в сутки.

[00188] В определенных вариантах осуществления, в которых улучшение статуса заболевания или состояния у человека не наблюдается, суточную дозу агониста PPAR $\delta$



(например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) повышают. Согласно некоторым вариантам осуществления схему применения препарата с введением один раз в сутки меняют на схему применения препарата с введением два раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления используют схему применения препарата с введением три раза в сутки для повышения количества агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), который вводят. Согласно некоторым вариантам осуществления частоту введения путем ингаляции повышают с целью обеспечения повторяющихся высоких уровней C<sub>max</sub> на более регулярной основе. Согласно некоторым вариантам осуществления частоту введения повышают с целью обеспечения постоянного или более регулярного воздействия агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно некоторым вариантам осуществления частоту введения повышают с целью обеспечения повторяющихся высоких уровней C<sub>max</sub> на более регулярной основе и обеспечения постоянного или более регулярного воздействия агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

**[00189]** Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), включая дополнительные варианты осуществления, в которых агонист PPAR $\delta$  вводят (i) один раз в сутки; или (ii) множество раз за одни сутки.

**[00190]** Согласно любому из вышеупомянутых аспектов, представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие многократные введения эффективного количества агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) агонист PPAR $\delta$  вводят непрерывно или периодически: в виде однократной дозы; (ii) промежуток времени между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему каждые 24 часа. Согласно дополнительным или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает «отдых» от лекарственного средства, причем введение агониста PPAR $\delta$  временно приостанавливают или дозу вводимого агониста PPAR $\delta$  временно снижают; в конце «отдыха» от лекарственного средства введение дозы агониста PPAR $\delta$  возобновляют. Согласно одному варианту осуществления продолжительность «отдыха» от лекарственного средства варьируется от 2 суток до 1 года.

[00191] Обычно подходящая доза агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку будет находиться в диапазоне от около 0,1 мг/кг в сутки до около 25 мг/кг в сутки (например, около 0,2 мг/кг в сутки, около 0,3 мг/кг в сутки, около 0,4 мг/кг в сутки, около 0,5 мг/кг в сутки, около 0,6 мг/кг в сутки, около 0,7 мг/кг в сутки, около 0,8 мг/кг в сутки, около 0,9 мг/кг в сутки, около 1 мг/кг в сутки, около 2 мг/кг в сутки, около 3 мг/кг в сутки, около 4 мг/кг в сутки, около 5 мг/кг в сутки, около 6 мг/кг в сутки, около 7 мг/кг в сутки, около 8 мг/кг в сутки, около 9 мг/кг в сутки, около 10 мг/кг в сутки, около 15 мг/кг в сутки, около 20 мг/кг в сутки или около 25 мг/кг в сутки). В качестве альтернативы, подходящая доза агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку будет находиться в диапазоне от около 0,1 мг/сутки до около 1000 мг/сутки; от около 1 мг/сутки до около 400 мг/сутки; или от около 1 мг/сутки до около 300 мг/сутки. Согласно другим вариантам осуществления подходящая доза агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку будет составлять около 1 мг/сутки, около 2 мг/сутки, около 3 мг/сутки, около 4 мг/сутки, около 5 мг/сутки, около 6 мг/сутки, около 7 мг/сутки, около 8 мг/сутки, около 9 мг/сутки, около 10 мг/сутки, около 15 мг/сутки, около 20 мг/сутки, около 25 мг/сутки, около 30 мг/сутки, около 35 мг/сутки, около 40 мг/сутки, около 45 мг/сутки, около 50 мг/сутки, около 55 мг/сутки, около 60 мг/сутки, около 65 мг/сутки, около 70 мг/сутки, около 75 мг/сутки, около 80 мг/сутки, около 85 мг/сутки, около 90 мг/сутки, около 95 мг/сутки, около 100 мг/сутки, около 125 мг/сутки, около 150 мг/сутки, около 175 мг/сутки, около 200 мг/сутки, около 225 мг/сутки, около 250 мг/сутки, около 275 мг/сутки, около 300 мг/сутки, около 325 мг/сутки, около 350 мг/сутки, около 375 мг/сутки, около 400 мг/сутки, около 425 мг/сутки, около 450 мг/сутки, около 475 мг/сутки или около 500 мг/сутки. В некоторых случаях дозы вводят более одного раза в сутки (например, два, три, четыре или более раз в сутки). Согласно одному варианту осуществления подходящая доза агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет около 100 мг два раза/сутки (т. е. в общей сложности около 200 мг/сутки). Согласно другому варианту осуществления подходящая доза агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли для введения человеку составляет около 50 мг два раза/сутки (т. е. в общей сложности около 100 мг/сутки).

[00192] Согласно некоторым вариантам осуществления суточная дозировка или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше указанных в настоящем документе диапазонов, исходя из ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и однократные дозировки изменяют в зависимости от ряда переменных, включая без

ограничения подлежащие лечению заболевание или состояние, способ введения, требования индивидуального субъекта, тяжесть подлежащих лечению заболевания или состояния, индивидуальные особенности (например, масса) человека и конкретные дополнительные лечебные средства, которые вводят (если применимо), и мнение практикующего врача.

[00193] Токсичность и терапевтическую эффективность таких программ лечения определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или у экспериментальных животных, включая без ограничения определение  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$ . Соотношение дозы между токсичными и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он выражается как соотношение  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$ . Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные на основе анализов с использованием культур клеток и исследований на животных, применяют при составлении терапевтически эффективного диапазона суточных дозировок и/или терапевтически эффективной величины однократной дозировки для применения у млекопитающих, включая людей. Согласно некоторым вариантам осуществления величина суточной дозировки агониста  $PPAR\delta$  находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают  $ED_{50}$  с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточных дозировок и/или величина однократной дозировки варьируется в пределах такого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

[00194] Согласно некоторым вариантам осуществления после введения терапевтически эффективной дозы агониста  $PPAR\delta$  субъекту, наибольшая доза без наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) составляет по меньшей мере 1, 10, 20, 50, 100, 500 или 1000 миллиграмм агониста  $PPAR\delta$  на килограмм массы тела (мг/кг). В некоторых примерах 7-суточная NOAEL для крысы, которой вводят агонист  $PPAR\delta$ , составляет по меньшей мере около 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500 или 2000 мг/кг. В некоторых примерах 7-суточная NOAEL для собаки, которой вводят агонист  $PPAR\delta$ , составляет по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 мг/кг.

[00195] Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения нарушения окисления жирных кислот (FAOD) у млекопитающего с помощью описанного в настоящем документе соединения-агониста  $PPAR\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) обеспечивают улучшения в отношении одного или более критериев эффективности. Согласно некоторым вариантам осуществления критерии эффективности включают без ограничения: результаты лечения по оценке пациента (PRO), переносимость

физической нагрузки, окисление жирных кислот на уровне целого организма (например, продукция  $^{13}\text{CO}_2$ ), профили ацилкарнитинов в крови и воспалительные цитокины в крови. Согласно некоторым вариантам осуществления проводят оценку исходного состояния, обычно до введения агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). Улучшения в отношении критериев эффективности оценивают с применением повторяемых оценок, проводимых в ходе лечения соединением-агонистом PPAR $\delta$ , и сравнения с результатами оценки исходного состояния и/или любой(-ых) предшествующей(-их) оценки(-ок). Согласно некоторым вариантам осуществления происходит улучшение на по меньшей мере или около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления происходит улучшение в результате применения описанного в настоящем документе агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли) по меньшей мере или в около 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X или более 10X. Согласно некоторым вариантам осуществления улучшения происходят по сравнению с контролем. Согласно некоторым вариантам осуществления контролем является индивидуум, который не получает агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль). Согласно некоторым вариантам осуществления контролем является индивидуум, который не получает полную дозу агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно некоторым вариантам осуществления контролем является исходный уровень для индивидуума до получения агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

[00196] Согласно некоторым вариантам осуществления результаты лечения по оценке пациента (PRO) оцениваются с помощью опросников. Согласно некоторым вариантам осуществления опросник охватывает сведения о состоянии здоровья, касающиеся подлежащего лечению нарушения. Согласно некоторым вариантам осуществления опросник охватывает сведения о состоянии здоровья, касающиеся подлежащего лечению нарушения, такие как, без ограничения: физическое функционирование, интенсивность боли, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, эмоциональное благополучие, социальное функционирование, активность/утомляемость и общее восприятие состояния здоровья, включая восприятие изменения состояния здоровья.

[00197] Согласно некоторым вариантам осуществления критерии эффективности оценивают с помощью тестов, которые позволяют оценить переносимость физической

нагрузки. Согласно некоторым вариантам осуществления переносимость физической нагрузки оценивают с помощью тестов с физической нагрузкой. Тесты с физической нагрузкой включают без ограничения субмаксимальный тест на тредмиле, тесты с ходьбой (например, без ограничения, с 6-минутной; 12-минутной ходьбой), тесты с пробежкой, тредмил-тест и эргометрию. Согласно некоторым вариантам осуществления тесты с физической нагрузкой применяют в комбинации с оценкой индивидуального восприятия нагрузки по шкале Борга. Согласно некоторым вариантам осуществления тесты с физической нагрузкой проводят в соответствии с руководствами Американского общества специалистов в области торакальной медицины (American Thoracic Society, ATS).

[00198] Согласно некоторым вариантам осуществления для оценки переносимости физической нагрузки измеряют дыхательный коэффициент (RER). RER представляет собой соотношение количества углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ), продуцируемого в процессе метаболизма, и используемого кислорода ( $\text{O}_2$ ). Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение определяют путем сравнения выдыхаемых газов с воздухом помещения.

[00199] Для агонистов PPAR была продемонстрирована способность повышать продукцию  $^{13}\text{CO}_2$  в клинических испытаниях (Gillingham, M. B., *et al.*, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Volume 40, Issue 6, Nov. 2017, 831-843; Riserus, U., *et al. Diabetes* 2008 Feb; 57(2): 332-339; каждая из которых включена для таких протоколов). Согласно некоторым вариантам осуществления для измерения остаточной способности к окислению жирных кислот *in vivo* применяют способы с использованием стабильных изотопов. Обогащение  $^{13}\text{CO}_2$  происходит только в результате одного полного цикла окисления жирных кислот. Репрезентативный протокол выглядит следующим образом. Образец крови натошак получают после ночного голодания. Перед завтраком проводят непрямую калориметрию в состоянии покоя. Затем субъектам дают пищу (например, коктейль), содержащую 17-мг/кг  $^{13}\text{C}$ -олеиновой кислоты. Образцы выдыхаемого воздуха собирают до (момент времени 0) и снова ежечасно через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 часов после введения  $^{13}\text{C}$ -олеиновой кислоты.  $^{13}\text{C}$  в образцах выдыхаемого воздуха измеряют как соотношение  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  с применением Delta Plus IRMS (Finnigan MAT, Бремен, Германия). Восстановление рассчитывают как  $^{13}\text{C}$ , деленное на вводимую дозу  $^{13}\text{C}$ . Количество избытка  $^{13}\text{C}$  в выдыхаемом воздухе является показателем остаточной способности к окислению жирных кислот у субъектов с нарушениями окисления длинноцепочечных жирных кислот.

[00200] Согласно некоторым вариантам осуществления улучшения в отношении окисления жирных кислот у субъектов с FAOD, которые проходят лечение описанным в настоящем документе соединением-агонистом PPAR $\delta$  (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью), измеряют с помощью подходящего теста на  $^{13}\text{CO}_2$  в

образце выдыхаемого воздуха. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий тест на  $^{13}\text{CO}_2$  в образце выдыхаемого воздуха предусматривает стадии: 1) обеспечения субъекта пищей, содержащей  $^{13}\text{C}$ -обогащенную(-ые) жирную(-ые) кислоту(-ы); 2) введения субъекту соединения-агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли после принятия пищи; и 3) сбора образцов выдыхаемого воздуха у субъекта с регулярными интервалами и измерения относительного количества  $^{13}\text{CO}_2$  и  $^{12}\text{CO}_2$  в образцах выдыхаемого воздуха. Согласно некоторым вариантам осуществления образцы выдыхаемого воздуха собирают приблизительно (около) каждый час. Согласно некоторым вариантам осуществления пища обогащена  $^{13}\text{C}$ -меченой жирной кислотой, причем жирная кислота представляет собой масляную кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидиновую кислоту, бегеновую кислоту, лигноцериновую кислоту, капролеиновую кислоту, лауролеиновую кислоту, миристолеиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, вакценовую кислоту, гадолеиновую кислоту, эруковую кислоту, брассидиновую кислоту, нервоновую кислоту, линолевую кислоту, альфа-линоленовую кислоту, гамма-линоленовую кислоту, пиноленовую кислоту, стеаридоновую кислоту, мидовую кислоту, дигомо- $\gamma$ -линоленовую кислоту, арахидоновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, докозапентаеновую кислоту или докозагексановую кислоту.

**[00201]** Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ измерения окисления жирных кислот на уровне целого организма у человека с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), предусматривающий: предоставление человеку с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) пищи, содержащей  $^{13}\text{C}$ -обогащенные жирные кислоты, и измерение количества выдыхаемого человеком  $^{13}\text{CO}_2$ , причем человек с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) проходит лечение соединением-агонистом PPAR $\delta$ .

**[00202]** Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ измерения изменений в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма у человека с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), предусматривающий стадии: 1) обеспечения пищи, обогащенной  $^{13}\text{C}$ -меченой жирной кислотой; 2) введения человеку соединения-агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли; и 3) сбора образцов выдыхаемого воздуха у человека с регулярными интервалами и измерения содержания  $^{13}\text{CO}_2$  в образцах выдыхаемого воздуха.

**[00203]** Согласно некоторым вариантам осуществления количество  $^{13}\text{CO}_2$  в образцах выдыхаемого воздуха применяют в качестве диагностического показателя для лечения

субъекта с FAOD соединением-агонистом PPAR $\delta$ . Например, если у субъекта или индивидуума наблюдается изменение количества  $^{13}\text{CO}_2$  по меньшей мере на определенный процент или уровень после введения соединения-агониста PPAR $\delta$ , субъект или индивидуум продолжает лечиться с применением описанного в настоящем документе агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). Согласно некоторым вариантам осуществления умеренное повышение  $^{13}\text{CO}_2$  в образцах выдыхаемого воздуха может повлечь за собой необходимость в повышении количества соединения-агониста PPAR $\delta$ , которое вводят субъекту, повышении частоты введения соединения-агониста PPAR $\delta$ , или как одного, так и другого.

[00204] В некоторых случаях изменение количества  $^{13}\text{CO}_2$  составляет по меньшей мере или около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых случаях изменение происходит спустя по меньшей мере или около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца или более 4 месяцев после начала лечения соединением-агонистом PPAR $\delta$  (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью). В некоторых случаях схему лечения, предусматривающую применение соединения-агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), продолжают, если изменение количества  $^{13}\text{CO}_2$  составляет по меньшей мере или около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% по сравнению с исходным уровнем спустя по меньшей мере или около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца или более 4 месяцев после начала лечения соединением-агонистом PPAR $\delta$  (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью). В некоторых случаях изменение представляет собой повышение уровней  $^{13}\text{CO}_2$ .

[00205] Согласно некоторым вариантам осуществления повышение количества  $^{13}\text{CO}_2$  с течением времени указывает на наличие у субъекта ответа на соединение-агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль). В некоторых случаях у субъекта наблюдается ответ на соединение-агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), если имеет место изменение количества  $^{13}\text{CO}_2$  на по меньшей мере или около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% по сравнению с исходными уровнями  $^{13}\text{CO}_2$ . В некоторых случаях изменение количества  $^{13}\text{CO}_2$  происходит

спустя по меньшей мере или около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца или более 4 месяцев после введения описанного в настоящем документе агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых случаях у субъекта наблюдается ответ, если изменение количества  $^{13}\text{CO}_2$  составляет по меньшей мере или около 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% по сравнению с исходным уровнем спустя по меньшей мере или около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца или более 4 месяцев после начала лечения соединением-агонистом PPAR $\delta$  (например, соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью). В некоторых случаях изменение представляет собой повышение количества  $^{13}\text{CO}_2$  в образцах выдыхаемого воздуха с течением времени.

#### **Варианты комбинированного лечения**

[00206] В определенных случаях целесообразно вводить агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль) в комбинации с одним или более другими лечебными средствами.

[00207] Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата усиливается в результате введения вспомогательного средства (т. е. само по себе вспомогательное средство характеризуется минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим лечебным средством общая терапевтическая польза для пациента усиливается). Или, согласно некоторым вариантам осуществления, польза, получаемая пациентом, повышается при введении агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата вместе с другим средством (которое также включает программу лечения), которое также оказывает терапевтическую пользу.

[00208] Согласно одному конкретному варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно со вторым лечебным средством, причем агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и второе лечебное средство модулируют разные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, обеспечивая тем самым бóльшую общую пользу, в сравнении с таковой при введении любого лечебного средства отдельно.



[00209] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащих лечению, общая польза, получаемая пациентом, является просто аддитивным эффектом двух лечебных средств, или пациент получает синергическую пользу.

[00210] Согласно определенным вариантам осуществления, если агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в комбинации с одним или более дополнительными средствами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, вспомогательное средство и т. п., при составлении фармацевтической композиции и/или в рамках схем лечения будут использоваться разные терапевтически эффективные дозировки агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. Терапевтически эффективные дозировки лекарственных средств и других средств для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяют способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы предупреждения/лечения, описанные в настоящем документе, охватывают применение метрономного дозирования, т. е. обеспечение более частых, более низких доз с целью минимизации токсичных побочных эффектов. Согласно некоторым вариантам осуществления схема комбинированного лечения охватывает схемы лечения, при которых введение агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата начинают до, в ходе или после лечения описанным в настоящем документе вторым средством и продолжают до любого момента в ходе лечения вторым средством или после окончания лечения вторым средством. Она также включает варианты лечения, при которых агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и второе средство, подлежащие применению в комбинации, вводят одновременно или в разное время, и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в ходе периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в различные моменты времени, что облегчает ведение пациента.

[00211] Следует понимать, что режим дозирования для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности состояния(-й) в отношении которого(-ых) требуется улучшение, модифицируют в соответствии с рядом факторов (например, заболевание, нарушение или состояние, от которых страдает субъект; возраст, масса, пол, рацион и медицинское состояние субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемый режим дозирования варьируется и, согласно некоторым вариантам осуществления, отклоняется от режимов дозирования, изложенных в настоящем документе.

[00212] Для описанных в настоящем документе вариантов комбинированной терапии дозировки совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа используемого дополнительного лекарственного средства, специфического используемого лекарственного средства, заболевания или состояния, подлежащих лечению, и т. д. Согласно дополнительным вариантам осуществления при введении совместно с одним или более другими лечебными средствами агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят либо одновременно с одним или более другими лечебными средствами, либо последовательно.

[00213] В вариантах комбинированной терапии несколько лечебных средств (одно из которых является агонистом PPAR $\delta$  (например, соединением 1) или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько лечебных средств, исключительно в качестве примера, представлены в единой унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

[00214] Агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, а также варианты комбинированной терапии, применяют до, в ходе или после возникновения заболевания или состояния, и временные характеристики введения композиции, содержащей агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, варьируются. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват применяют в качестве профилактики и непрерывно вводят субъектам с предрасположенностью к развитию состояний или заболеваний с целью предупреждения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят субъекту в ходе проявления или как можно скорее после появления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в кратчайший срок после выявления или появления подозрения на начало заболевания или состояния и на протяжении времени, необходимого для лечения указанного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени, требуемый для лечения, варьируется, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, согласно конкретным вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват или состав, содержащий соединение I или его

фармацевтически приемлемые соль или сольват, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от около 1 месяца до около 5 лет.

### **Иллюстративные средства для применения в комбинированной терапии**

[00215] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими препаратами, применяемыми для лечения нарушений окисления жирных кислот.

[00216] Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный терапевтический препарат вводят в то же время, что и агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный терапевтический препарат вводят реже, чем агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный терапевтический препарат вводят чаще, чем агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный терапевтический препарат вводят до введения агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один дополнительный терапевтический препарат вводят после введения агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

[00217] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с убихинолом, убихиноном, ниацином, рибофлавином, креатином, L-карнитином, ацетил-L-карнитином, биотином, тиамином, пантотеновой кислотой, пиридоксином, альфа-липоевой кислотой, н-гептановой кислотой, CoQ10, витамином E, витамином C, метилкобаламином, фолиевой кислотой, ресвератролом, N-ацетил-L-цистеином (NAC), цинком, фолиевой кислотой/лейковорином кальция или их комбинацией.

[00218] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с янтарной кислотой или ее солью или трисулцинилглицерином или его солью. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с соединением, описанным в международной публикации согласно PCT WO 2017/184583.

[00219] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с антиоксидантом.

[00220] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с жирной кислотой с нечетным числом атомов углерода, жирным кетоном с нечетным числом атомов углерода, L-карнитином или их комбинациями.

[00221] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с тригептаноином, n-гептановой кислотой, триглицеридом, или их солью, или их комбинациями.

[00222] Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR $\delta$  вводят в комбинации с модулятором пути с участием никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>). NAD<sup>+</sup> выполняет в клетках множество функций, включая роль окислителя в окислительном фосфорилировании, при котором из АДФ образуется АТФ. Повышение клеточных концентраций NAD<sup>+</sup> будет усиливать окислительную способность митохондрий, тем самым повышая окисление питательных веществ и усиливая запас энергии, что является основной ролью митохондрий. Согласно некоторым вариантам осуществления мишенями модулятора NAD<sup>+</sup> являются поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP), аминокислотоксигидролизующий фермент (ACMSD) и N'-никотинамидметилтрансфераза (NNMT).

### **Наборы и изделия**

[00223] В настоящем документе описаны наборы для лечения нарушений окисления жирных кислот (FAOD) у индивидуума, предусматривающего введение указанному индивидууму агониста PPAR $\delta$  (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

[00224] Для применения в терапевтических целях, описанных в настоящем документе, также в настоящем документе описаны наборы и изделия. Согласно некоторым вариантам осуществления такие наборы включают коробку, упаковку или контейнер, которые разделены на отделения, вмещающие один или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т. д., причем каждый из контейнеров включает один из отдельных элементов для применения в описанном в настоящем документе способе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры в некоторых случаях изготовлены из ряда материалов, таких как стекло или пластик.

[00225] Представленные в настоящем документе изделия предусматривают упаковочные средства. Примеры фармацевтических упаковочных средств включают без ограничения блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любое упаковочное средство, подходящее для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Предусмотрен широкий спектр составов на основе соединений и композиций, представленных в настоящем документе, а также множество вариантов лечения нарушения окисления жирных кислот (FAOD), на которое будет оказывать благоприятное воздействие модуляция PPAR $\delta$ .

[00226] Контейнер(-ы) необязательно имеет(-ют) стерильное отверстие для доступа (например, контейнер представляет собой мешок для внутривенного раствора или флакон с пробкой для прокалывания иглой для подкожных инъекций). Такие наборы необязательно содержат соединение с идентифицирующим описанием, или информацией о лекарственном препарате, или инструкциями, касающимися их применения в описанных в настоящем документе способах.

[00227] Обычно набор будет включать один или более дополнительных контейнеров, каждый с одним или более из различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или приборы), желательных с коммерческой и пользовательской точки зрения, для применения описанного в настоящем документе соединения. Неограничивающие примеры таких материалов включают без ограничения буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; носитель, упаковку, контейнер, флакон и/или круговые этикетки с указанием содержимого и/или инструкции по применению, и листки-вкладыши с инструкциями по применению Набор инструкций, как правило, также будет включен.

[00228] Согласно некоторым вариантам осуществления информация о лекарственном препарате представлена на контейнере, или ассоциирована с ним. В некоторых случаях информация о лекарственном препарате представлена на контейнере, где буквы, цифры или другие символы, составляющие информацию о лекарственном препарате, являются прикрепленными, формованными или вытравленными на самом контейнере; в некоторых случаях информация о лекарственном препарате ассоциирована с контейнером, когда она находится внутри резервуара или коробки, которая также содержит контейнер, например, листок-вкладыш. В некоторых случаях информация о лекарственном препарате применяется для указания того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. В некоторых случаях информация о лекарственном

препарате также касается инструкций по применению содержащего, например, в описанных в настоящем документе способах.

[00229] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR $\delta$  (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль), находится в упаковке или устройстве с дозатором, которые в некоторых случаях содержат одну или более единичных лекарственных форм. Упаковка в некоторых случаях, содержит, например, металлическую фольгу или пластмассовую пленку, как, например, в случае блистерной упаковки. К упаковке или устройству с дозатором в некоторых случаях прилагаются инструкции по применению. В некоторых случаях к упаковке или дозатору также прилагаются сведения, ассоциированные с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем эти сведения отражают одобрение органом формы лекарственного средства для применения у человека или в ветеринарии. Такие сведения, например, в некоторых случаях находятся в форме информации о препарате, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарственных средств, или в форме одобренного листка-вкладыша. Композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем документе, составленное в совместимом фармацевтическом носителе, в некоторых случаях также получают, помещают в соответствующий контейнер и обеспечивают информацией о препарате для лечения указанного состояния.

### **Примеры**

[00230] Следующие примеры представлены исключительно с целью иллюстрации, и не ограничивают объем представленной в настоящем документе формулы изобретения.

#### **Пример 1. Линии и культуры клеток**

[00231] **Субъекты.** Биопсию кожи для культуры фибробластов проводят в клинике с письменного информированного согласия от субъектов и/или законных опекунов. Фибробласты с мутациями в любом из генов и/или белков, ассоциированных с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), получают после проведения у пациентов биопсии, тогда как фибробласты дикого типа (WT) получают от здоровых индивидуумов.

[00232] Фибробласты в некоторых случаях получают от субъектов с подтвержденным диагнозом «нарушение окисления жирных кислот» (FAOD) (например, дефицит или мутации MCAD, VLCAD, CPT1, CACT, CPT2, LCHAD и/или

митохондриального TFP) или в некоторых случаях их приобретают от коммерческих источников, например, у Coriell Institute for Medical Research (403 Haddon Avenue, Камден, Нью-Джерси 08103).

**[00233] Культура клеток и обработки.** Клетки выращивают в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM), Corning Life Sciences, Манассас, Виргиния, содержащей высокие уровни глюкозы, или в DMEM, не содержащей глюкозы, в течение 48–72 ч. Обе среды дополнены фетальной телячьей сывороткой, глутамином, пенициллином и/или стрептомицином. В некоторых экспериментах фибробласты инкубируют с N-ацетилцистеином, ресвератролом, mitoQ, Trolox (растворимый в воде аналог витамина E) или безафибратом, перед анализом параметров.

**[00234]** Соединение-агонист PPAR $\delta$  растворяют в забуференном фосфатом солевом растворе, PBS, в виде маточного раствора. Соответствующие количества добавляют непосредственно в среду для культивирования клеток в колбах, когда культуры достигают примерно 85-90 конфлюентности. Культуры оставляют расти в течение 48 ч при 37°C, а затем собирают. Собранные осадки клеток хранят при -80°C до проведения иммунологических и ферментативных анализов. Для анализа ацилкарнитинов также хранят от 1 мл до 1,5 мл образцов среды при -80°C.

## **Пример 2. Измерение митохондриального дыхания.**

**[00235]** Скорость потребления кислорода (OCR) измеряют с использованием анализатора внеклеточных потоков Seahorse XFe96 (Sea horse Bioscience, Биллерика, Массачусетс).

**[00236]** Вкратце, прибор содержит флуорофор, чувствительный к изменениям концентрации кислорода, что дает ему возможность точно измерять скорость, с которой цитохром-с-оксидаза (комплекс IV) восстанавливает одну молекулу O<sub>2</sub> до двух молекул H<sub>2</sub>O в ходе OXPHOS. Клетки высевает в 96-луночный микропланшет для тканевых культур Seahorse в ростовую среду при плотности 80000 клеток на лунку. Для обеспечения равного числа клеток, клетки высевают в планшеты для клеточных культур, предварительно покрытые Cell-Tak, BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния. Все линии клеток подвергают измерениям с использованием четырех-восьми лунок на линию клеток. Затем всю серию экспериментов повторяют. Перед проведением Seahorse-анализа клетки инкубируют в течение 1 часа с CO<sub>2</sub> в незабуференной DMEM. Изначальную OCR измеряют для определения исходного уровня (основного дыхания). Также определяют максимальное дыхание после инъекции 300 нМ карбонилцианид-4-(трифторметокси)фенилгидразона (FCCP), набор Seahorse XF Cell Mito Stress Test, Санта-Клара, Калифорния.

### **Пример 3. Анализ продукции АТФ**

[00237] Продукцию АТФ определяют с помощью анализа биолюминесценции с применением набора для определения АТФ (набор ATPlite) от PerkinElmer Inc, Уолтем, Массачусетс, в соответствии с инструкциями производителя.

### **Пример 4. Вестерн-блоттинг.**

[00238] Клетки выращивают в колбах T175, и при достижении 90-95% конфлюентности их собирают путем трипсинизации, осаждают и хранят при -80°C для вестерн-блота. Содержание белка в образцах определяют количественно для нормализации данных с применением набора для анализа белка DC<sup>TM</sup> (Bio-Rad Laboratories).

[00239] В случае клеточных лизатов, осадки ресуспендируют в 150–250 мкл буфера RIPA с коктейлем ингибиторов протеаз, Roche Diagnostics, Мангейм, Германия. Гомогенаты держат на льду в течение 30 мин, встряхивают каждые 10 мин и центрифугируют. Супернатанты применяют для вестерн-блоттинга. В случае митохондрий, осадки ресуспендируют в 150–250 мкл 5 мМ Tris-буфера, pH 7,4, содержащего 250 мМ сахарозу, 2 мМ EDTA, коктейль ингибиторов протеаз, Roche Diagnostics, Мангейм, Германия, и 0,5 мкМ трихостатин А, Sigma-Aldrich Co., Сент-Луис, Миссури, гомогенизируют и центрифугируют. Осадок выбрасывают, а супернатант центрифугируют. Полученный осадок, содержащий митохондрии, ресуспендируют в 50 мМ Tris-буфере, pH 7,4, подвергают обработке ультразвуком и снова центрифугируют.

[00240] Клеточные лизаты или митохондрии применяют для вестерн-блоттинга, как описано ранее (Goetzman, E. S. *et al.* Expression and characterization of mutations in human very long-chain acyl-CoA dehydrogenase using a prokaryotic system. *Mol. Genet. Metab.* 91, 138-147, (2007)). Вкратце, 10 или 20 мкг белка загружают в гель. После электрофореза содержимое геля путем блоттинга переносят на нитроцеллюлозную мембрану, которую инкубируют с поликлональным антителом кролика к ND6 (1:100), Santa Cruz Biotechnology, Даллас, Техас, поликлональным антителом кролика к NDUFV1 (1:100), Santa Cruz Biotechnology, Даллас, Техас, иммунной сывороткой кролика с антителами к ACAD9 (1:500), Cocalico Biologicals Inc., Пенсильвания, коктейлем антител грызуна к общим комплексам OXPHOS (1:250), Abcam, Кембридж, Массачусетс, моноклональным антителом мыши к митофузину 1 (MFN1) (1:100), Abcam, Кембридж, Массачусетс, моноклональным антителом мыши к динамин-подобному белку 1 (DRP1) (1:100), Abcam, Кембридж, Массачусетс, иммунной сывороткой кролика с антителами к ацил-КоА-дегидрогеназе жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD) (1:1000), Cocalico



Biologicals Inc., Пенсильвания, моноклональным антителом кролика к потенциал-зависимому анионному каналу 1 (VDAC1) (1:1000), Abcam, Кембридж, Массачусетс, моноклональным антителом мыши к регулируемому глюкозой белку 75 (Grp75) (1:250), Abcam, Кембридж, Массачусетс, поликлональным антителом кролика к регулируемому глюкозой белку 78 (Grp78) (1:250), Abcam, Кембридж, Массачусетс, моноклональным антителом мыши к транскрипту 3, индуцируемому повреждением ДНК, (DDIT3) (1:250), Abcam, Кембридж, Массачусетс, поликлональным антителом козы к рецептору 3 инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3R) (1:50), Santa Cruz Biotechnology, Даллас, Техас, или конъюгированным с HRP IgG-антителом, Bio-Rad, Геркулес, Калифорния. Для проверки равной загрузки применяют окрашивание мембран с помощью понсо S, Sigma-Aldrich Co., Сент-Луис, Миссури, или моноклонального антитела мыши к  $\beta$ -актину (1:10000), Sigma-Aldrich Co., Сент-Луис, Миссури, или моноклонального антитела мыши к глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназе (GAPDH) (1:15000), Abcam, Кембридж, Массачусетс.

#### **Пример 5. Иммуофлуоресцентная микроскопия и мембранный потенциал митохондрий ( $\Delta\Psi$ )**

[00241] Клетки инкубируют с антителами к VLCAD (1:1000), Nrf2 (1:100) или NF- $\kappa$ B (1:1000) при 4°C в течение ночи. После кратковременной промывки TBST клетки инкубируют с конъюгированным с Alexa Fluor 488 вторичным антителом ослы к IgG кролика от Invitrogen. Ядра подвергают иммуноокрашиванию с использованием DAPI. Покровные стекла затем фиксируют с применением среды для заливки перед получением изображений с помощью конфокального микроскопа Olympus FluoroView1000 на увеличении 60х.

#### **Пример 6. Анализ уровня окисления жирных кислот (FAO)**

[00242] Анализ уровня окисления жирных кислот (FAO) проводят путем количественного определения продукции  $^3\text{H}_2\text{O}$  из 9,10- $^{[3}\text{H}$ ]пальмитата, PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, конъюгированного с не содержащим жирных кислот альбумином в фибробластах, культивируемых в 24-луночной планшете.

[00243] Репрезентативный неограничивающий пример анализа уровня FAO описан в Bennett, M. J. Assays of fatty acid beta-oxidation activity. Methods Cell Biol 80, 179–197, (2007)). Согласно некоторым вариантам осуществления 300000 фибробластов на лунку высевают в 6-луночные планшеты и выращивают в течение 24 часов в DMEM с 10% фетальной телячьей сывороткой. Ростовую среду затем заменяют такой же средой или не содержащей глюкозы средой и фибробласты выращивают, как описано, в течение 48 ч.

После этого клетки один раз промывают PBS, а затем инкубируют с 0,34 мКи [9,10-<sup>3</sup>H]олеатом (45, 5 Ки/ммоль; Perkin Elmer, Уолтем, Массачусетс) в 50 нмоль олеата, приготовленного в 0,5 мл не содержащей глюкозы DMEM с 1 мкг/мл карнитина и 2 мг/мл  $\alpha$ -циклодекстрина, в течение 2 часов при 37°C. Жирные кислоты растворяют с использованием  $\alpha$ -циклодекстрина, как описано (Watkins, P. A., Ferrell, E. V. Jr., Pedersen, J. I. & Hoefler, G. Peroxisomal fatty acid beta-oxidation in HepG2 cells. Arch Biochem Biophys 289, 329–336 (1991)). После инкубации высвобожденный <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O отделяют от олеата на колонке, содержащей 750 мкл анионообменной смолы (AG 1X8, ацетат, 100–200 меш, BioRad, Ричмонд, Калифорния), приготовленной в воде. После инкубации среда проходит через колонку, планшет промывают 750 мкл воды, которую также пропускают через колонку. Затем смолу два раза промывают 750 мкл воды. Все элюаты собирают в сцинтилляционный флакон и смешивают с 5 мл сцинтилляционной жидкости (Eco-lite, MP), с последующим подсчетом на сцинтилляционном счетчике Beckman в окне трития. Анализы проводят в четырех повторах с тремя холостыми пробами (лунки без клеток). Стандарты содержат аликвоту 50 мкл инкубационной смеси с 2,75 мл деионизированной воды и 5 мл сцинтилляционной жидкости.

#### **Пример 7. Анализ жизнеспособности клеток**

[00244] Жизнеспособность клеток оценивают с помощью набора для анализа с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолия (MTS) в соответствии с инструкциями производителя, Abscam, Кембридж, Массачусетс. Поглощение считывают на планшет-ридере FLUOstar Omega при 490 нм.

#### **Пример 8. Анализ апоптоза**

[00245] Апоптоз оценивают с помощью набора для анализа апоптоза с окрашиванием мертвых клеток с использованием Alexa Fluor® 488-конъюгированного аннексина V в соответствии с инструкциями производителя, Invitrogen, Гранд-Айленд, Нью-Йорк. Набор содержит аннексин V, меченый флуорофором и йодидом пропидия (PI). Аннексин V может идентифицировать апоптотические клетки за счет связывания с фосфатидилсерином, экспонированным на наружном слое плазматической мембраны, тогда как PI окрашивает мертвые клетки за счет связывания с нуклеиновыми кислотами. Флуоресценцию определяют на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Aria II, BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния.

### **Пример 9. Определение уровней ацилкарнитина**

[00246] Анализ ацилкарнитина проводят с использованием подходящих протоколов для тандемной масс-спектрометрии (MS/MS).

### **Пример 10. Анализ активности ACAD на основе снижения флуоресценции ETF**

[00247] Ферментные анализы, применяемые для измерения ферментативной активности ACAD на пикомолярном уровне в тканях и в клеточной культуре, были описаны. Протокол анализа с ключевым ингредиентом, представляющим собой ETF (электронпереносающий флавопротеин), выделенный из печени свиньи, ранее был опубликован (Vockley *et al.*, Mammalian branched-chain acyl-CoA dehydrogenases: molecular cloning and characterization of recombinant enzymes, *Methods Enzymol.* 2000; 324:241-58; которая включена посредством ссылки для такого анализа).

### **Пример 11. Измерение уровня экспрессии VLCAD**

[00248] Эффект возрастающих количеств соединения-агониста PPAR $\delta$  в отношении экспрессии генов ACADVL в VLCAD-дефицитных или мутантных клетках отслеживают с применением стандартного протокола для qRT-PCR. Уровни транскрипции матричной РНК для ACADVL (MIM: 609575) в линии клеток фибробластов с дефицитом VLCAD от пациента, необработанных и обработанных соединением-агонистом PPAR $\delta$ , количественно определяют посредством qRT-PCR с помощью прибора Applied Biosystems StepOnePlus с применением мастер-микса TaqMan<sup>TM</sup> для экспрессии генов (от ThermoFisher Scientific). Эталонным образцом являются фибробласты без дефицита VLCAD. GAPDH человека применяют в качестве эндогенного контроля. В анализе экспрессии генов TaqMan<sup>TM</sup> применяют коммерческие праймеры для ACADVL и GAPDH (ThermoFisher Scientific), которые состоят из пары немеченых ПЦР-праймеров и зонда TaqMan с меткой FAM<sup>TM</sup> или VIC(R) на 5'-конце и молекулой, связывающейся с малой бороздкой ДНК (MGB), и нефлуоресцентным гасителем (NFQ) на 3'-конце. Относительное количество RQ образцов сравнивают между эталонным образцом, обработанными VLCAD-дефицитными линиями клеток, необработанными и обработанными соединением-агонистом PPAR $\delta$ .

### **Пример 12. Комбинированная терапия**

[00249] Агонисты PPAR $\delta$  можно применять в комбинации с другими видами терапии нарушений окисления жирных кислот (FAOD). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят индивидууму с FAOD в комбинации с одним или более из следующего: убихинол, убихинон, ниацин, рибофлавин, креатин, L-

карнитин, ацетил-L-карнитин, биотин, тиамин, пантотеновая кислота, пиридоксин, альфа-липоевая кислота, н-гептановая кислота, тригептаноин, триглицерид, или их соль, CoQ10, витамин E, витамин C, метилкобаламин, фолиевая кислота, N-ацетил-L-цистеин (NAC), цинк, фолиевая кислота/лейковорин кальция.

[00250] Комбинированная терапия является преимущественной, когда эффективность выше, чем в случае применения любого средства отдельно, или когда доза, требуемая для любого из лекарственных средств, снижается, следовательно, происходит улучшение профиля побочных эффектов.

### **Пример 13. Клиническое испытание препарата для лечения нарушения окисления жирных кислот**

[00251] Неограничивающий пример клинического испытания препарата для лечения нарушения окисления жирных кислот (FAOD) у людей описан ниже.

[00252] **Цель.** Целями данного исследования являются: оценка безопасности и переносимости 12-недельного лечения соединением 1 или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом у субъектов с FAOD; изучение фармакокинетики соединения 1 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата у субъектов с FAOD, которых лечили соединением 1 или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом; изучение фармакодинамических эффектов соединения 1 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата у субъектов с FAOD, которых лечили соединением 1 или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом.

[00253] **Исследуемое лечение.** Пациентам вводят 10-2000 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в сутки в виде монотерапии или в комбинации. В одной когорте субъекты будут получать 50 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата один раз в сутки в течение в общей сложности 12 недель. В другой когорте субъекты будут получать 100 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата один раз в сутки в течение в общей сложности 12 недель. Предполагаются другие когорты.

[00254] Соединение 1 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват будут упакованы в бутылки в виде капсул.

[00255] **Подробное описание.** Пациентам будут давать соединение 1 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват перорально один раз в сутки.

[00256] **Пригодность к участию.** 18 лет и старше с FAOD.

[00257] **Критерии включения.** Подтвержден один из следующих диагнозов: дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II (CPT2), дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы

жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD) или дефицит трифункционального белка (TFP).

[00258] Диагностически значимый профиль ацилкарнитинов в крови или культивируемых фибробластах.

[00259] Генотипирование по меньшей мере по 1 аллелю, который не является стоп-кодоном или сдвигом рамки считывания.

[00260] Данные о наличии любого из следующих клинических проявлений, несмотря на терапию: Хронически повышенная креатинкиназа (СРК), о чем свидетельствует по меньшей мере 2 уровня СРК в крови выше ULN, полученные с интервалом по меньшей мере 3 месяца, наличие в анамнезе кардиомиопатии, клинический случай гипогликемии, рабдомиолиз или обострение кардиомиопатии в пределах 12 месяцев до включения в исследование.

[00261] Соблюдение в настоящее время стабильного режима питания с избеганием голодания, что подтверждается записью 3-суточного ведения дневника питания, полученной в ходе периода скрининга.

[00262] Стабильная схема лечения в течение по меньшей мере 30 суток до включения в исследование.

[00263] Настроенность и желание продолжать соблюдать стабильную диету и принимать лекарственный препарат на протяжении всего исследования.

[00264] Амбулаторный и способный выполнять тесты с физической нагрузкой в рамках исследования.

[00265] Адекватная функция почек, определяемая как рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (eGFR)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с применением формулы Кокрофта-Голта.

[00266] Способность глотать капсулы.

[00267] **Критерии исключения.** Субъекты, у которых наблюдается любое из следующего, не будут включены в исследование:

[00268] - нестабильное или плохо контролируемое заболевание, определяемое одним или более из следующего: эхокардиограмма с признаками активной или ухудшающейся кардиомиопатии при скрининге; наличие симптомов острого рабдомиолиза с повышением уровня СРК в сыворотке, характерным для выраженного обострения миопатии; признаки наличия острого криза их основного заболевания.

[00269] - прием в настоящее время антикоагулянтов.

**[00270]** - наблюдаются двигательные нарушения, отличные от тех, которые связаны с нарушением окисления жирных кислот, которые могут повлиять на оценку критериев эффективности.

**[00271]** - лечение экспериментальным лекарственным средством в пределах 1 месяца или в пределах 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что длилось дольше.

**[00272]** - признаки наличия значимого сопутствующего клинического заболевания, для которого, по мнению исследователя, может потребоваться изменение лечения в ходе исследования, или оно может повлиять на проведение или безопасность данного исследования. (Стабильные хорошо контролируемые хронические состояния, такие как контролируемая гипертензия (BP<140/90 мм рт. ст), заболевание щитовидной железы, хорошо контролируемый сахарный диабет 1 или 2 типа (HbA1c< 8%), гиперхолестеринемия, гастроэзофагеальный рефлюкс или депрессия, контролируемая с помощью лекарственных препаратов (отличных от трициклических антидепрессантов), являются приемлемыми при условии, что симптомы и лекарственные препараты не прогнозируются как ставящие под угрозу безопасность или влияющие на тесты и интерпретации данного исследования).

**[00273]** - наличие в анамнезе рака, за исключением рака кожи in situ.

**[00274]** - госпитализация в пределах 3 месяцев до скрининга по причине какого-либо серьезного медицинского состояния (по мнению главного исследователя).

**[00275]** - любое состояние, из-за которого может снижаться абсорбция лекарственного средства (например, резекция желудка).

**[00276]** - наличие в анамнезе клинически значимого заболевания печени, о чем свидетельствуют повышенные уровни ALT, GGT или TB.

**[00277]** - положительный результат на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) или гепатита С или ВИЧ при скрининге.

**[00278]** - наличие в анамнезе регулярного употребления алкоголя, превышающего 14 порций/неделя (1 порция = 150 мл вина, или 360 мл пива, или 45 мл спирта) в пределах 6 месяцев от скрининга.

**[00279]** - любое другое тяжелое острое или хроническое медицинское или психическое состояние или отклонения лабораторных показателей от нормы, которые, по мнению исследователя, могут увеличить риск, связанный с участием в исследовании или введением экспериментального препарата, или могут повлиять на интерпретацию результатов исследования.

**[00280] Первичные критерии эффективности.** Конечные точки безопасности включают: число и тяжесть нежелательных явлений. Абсолютные значения, отклонения от

исходного уровня на 12-й неделе и частота случаев клинически значимых изменений в отношении следующего: лабораторные тесты по безопасности; электрокардиограммы; основные физиологические показатели в положении лежа на спине; оценка событий, представляющих особый интерес (рабдомиолиз), и клинически значимых изменений лабораторных показателей мышечного повреждения, включая общий СРК, адолазу и кардиоспецифический тропонин (сTn).

**[00281]** Фармакокинетические конечные точки включают: Концентрации в плазме крови соединения 1 и идентификацию метаболитов с применением объединенной плазмы крови.

**[00282]** Фармакодинамические конечные точки включают: Абсолютные значения и изменения относительно исходного уровня на 12-неделе в отношении следующего: окисление жирных кислот на уровне целого организма (продукция  $^{13}\text{CO}_2$ ) и ацилкарнитины в крови (метод UHPLC–MS/MS).

**[00283] Вторичные критерии эффективности.** Оценка изменения относительно исходного уровня спустя 12 недель лечения соединением 1 или его фармацевтически приемлемыми солью или сольватом в отношении следующего: переносимость физической нагрузки в субмаксимальном тесте на тредмиле; расстояние, пройденное в ходе теста с 12-минутной ходьбой; общий балл в краткой оценке состояния здоровья по 36 пунктам (SF-36) и подшкалы (вопросы 3-12). Изменение относительно исходного уровня в отношении балла по шкале оценки влияния утомляемости на разные сферы жизни пациента (каждый визит). Изменение относительно исходного уровня в отношении балла по краткому опроснику оценки выраженности болевого синдрома (короткая форма) (каждый визит). Воспалительные цитокины в крови (мультиплексный иммунологический анализ в отношении sE-селектина; GM-CSF; ICAM-1/CD54; IFN-альфа; IFN-гамма; IL-1-альфа; IL-1-бета; IL-4; IL-6; IL-8; IL-10; IL-12p70; IL-13; IL-17A/CTLA-8; IP-10/CXCL10; MCP-1/CCL2; MIP-1-альфа/CCL3; MIP-1-бета/CCL4; sP-селектина; TNF-альфа).

### **Результаты клинического испытания соединения 1 для лечения FAOD**

**[00284]** В целом, соединение 1 хорошо переносилось субъектами, которые участвовали в исследовании.

**[00285]** Улучшения в отношении способности переносить физическую нагрузку наблюдали у субъектов, которые получали 50 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата один раз в сутки в течение в общей сложности 12 недель. У субъектов удалось увеличить расстояние, пройденное в ходе теста с 12-минутной ходьбой. На **фиг. 1** показаны результаты воздействия соединения 1 на показатели теста с 12-минутной ходьбой в этой группе субъектов. В этой же группе субъектов в ходе последних

десяти минут физической нагрузки наблюдали уменьшения частоты сердечных сокращений.

[00286] Тенденцию к повышению количества выдыхаемого  $^{13}\text{CO}_2$  наблюдали у субъектов, которые получали 50 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата один раз в сутки в течение в общей сложности 12 недель.

[00287] Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления приведены исключительно в целях иллюстрации, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в данной области, должны быть включены в сущность и сферу применения настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

#### **Пример 14. Последовательности**

**Таблица 1. Гены карнитинового челнока.**

| SEQ ID NO | Ген          | Идентификационный номер NCBI | Нуклеотидная последовательность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|--------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | <i>CPT1A</i> | NM_001031847.2               | GGACCCGCCTCAGCCAATCCGCTGCTGCCGGC<br>GTCGGGTGCGCTCGGCCTCGCCGCGGCCCTC<br>CTTCCCCGGCTCCCGCTCGCCGCTCGTTCACTC<br>CACCGCCGCGCCGCGCCGCGCGCTGCCGCTG<br>CCGCTGCCGCACCTCCGTAGCTGACTCGGTAC<br>TCTCTGAAGATGGCAGAAGCTCACCAAGCTGT<br>GGCCTTTCAGTTCACGGTCACTCCGGACGGGA<br>TTGACCTGCGGCTGAGCCATGAAGCTCTTAGA<br>CAAATCTATCTCTCTGGACTTCATTCCTGGAAA<br>AAGAAGTTCATCAGATTCAAGAACGGCATCAT<br>CACTGGCGTGTACCCGGCAAGCCCCTCCAGTT |



|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | GGCTTATCGTGGTGGTGGGCGTGATGACAACG<br>ATGTACGCCAAGATCGACCCCTCGTTAGGAAT<br>AATTGCAAAAATCAATCGGACTCTGGAAACGG<br>CCAAGTGCATGTCCAGCCAGACGAAGAACGTG<br>GTCAGCGGCGTGCTGTTTGGCACCGGCCTGTG<br>GGTGGCCCTCATCGTCACCATGCGCTACTCCCT<br>GAAAGTGCTGCTCTCCTACCACGGGTGGATGT<br>TCACTGAGCACGGCAAGATGAGTCGTGCCACC<br>AAGATCTGGATGGGTATGGTCAAGATCTTTTC<br>AGGCCGAAAACCCATGTTGTACAGCTTCCAGA<br>CATCGCTGCCTCGCCTGCCGGTCCCGGCTGTCA<br>AAGACACTGTGAACAGGTATCTACAGTCGGTG<br>AGGCCTCTTATGAAGGAAGAAGACTTCAAACG<br>GATGACAGCACTTGCTCAAGATTTTGCTGTG<br>GTCTTGAGACCAAGATTACAGTGGTATTTGAAG<br>TTAAAATCCTGGTGGGCTACAAATTACGTGAG<br>CGACTGGTGGGAGGAGTACATCTACCTCCGAG<br>GACGAGGGCCGCTCATGGTGAACAGCAACTAT<br>TATGCCATGGATCTGCTGTATATCCTTCCAAC<br>CACATTCAGGCAGCAAGAGCCGGCAACGCCAT<br>CCATGCCATCCTGCTTTACAGGCGCAAACCTGG<br>ACCGGGAGGAAATCAAACCAATTCGTCTTTTG<br>GGATCCACGATTCCACTCTGCTCCGCTCAGTG<br>GGAGCGGATGTTTAATACTTCCCGGATCCCAG<br>GAGAGGAGACAGACACCATCCAGCACATGAG<br>AGACAGCAAGCACATCGTCGTGTACCATCGAG<br>GACGCTACTTCAAGGTCTGGCTCTACCATGAT<br>GGGCGGCTGCTGAAGCCCCGGGAGATGGAGC<br>AGCAGATGCAGAGGATCCTGGACAATACCTCG<br>GAGCCTCAGCCCCGGGGAGGCCAGGCTGGCAG<br>CCCTCACCGCAGGAGACAGAGTTCCCTGGGCC<br>AGGTGTCGTCAGGCCTATTTTGGACGTGGGAA<br>AAATAAGCAGTCTCTTGATGCTGTGGAGAAAG<br>CAGCGTTCTTCGTGACGTTAGATGAACTGAA<br>GAAGGATACAGAAGTGAAGACCCGGATACGT<br>CAATGGACAGCTACGCCAAATCTCTACTACAC<br>GGCCGATGTTACGACAGGTGGTTTGACAAGTC<br>GTTACAGTTTGTGTTCTTCAAAAACGGGAAGA<br>TGGGCCTCAACGCTGAACACTCCTGGGCAGAT<br>GCGCCGATCGTGGCCCACCTTTGGGAGTACGT<br>CATGTCCATTGACAGCCTCCAGCTGGGCTATG<br>CGGAGGATGGGCACTGCAAAGGCGACATCAA<br>TCCGAACATTCCGTACCCACACAGGCTGCAGT<br>GGGACATCCCGGGGGAATGTCAAGAGGTTATA<br>GAGACCTCCCTGAACACCGCAAATCTTCTGGC<br>AAACGACGTGGATTTCCATTCTTCCCATTTCGT<br>AGCCTTTGGTAAAGGAATCATCAAGAAATGTC<br>GCACGAGCCCAGACGCCTTTGTGCAGCTGGCC<br>CTCCAGCTGGCGCACTACAAGGACATGGGCAA<br>GTTTTGCCTCACATACGAGGCCTCCATGACCC<br>GGCTCTTCCGAGAGGGGAGGACGGAGACCGT<br>GCGCTCCTGCACCACTGAGTCATGCGACTTCG<br>TGCGGGCCATGGTGGACCCGGCCCAGACGGTG<br>GAACAGAGGCTGAAGTTGTTCAAGTTGGCGTC<br>TGAGAAGCATCAGCATATGTATCGCCTCGCCA<br>TGACCGGCTCTGGGATCGATCGTCACCTCTTCT<br>GCCTTTACGTGGTGTCTAAATATCTCGCTGTGG |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|   |              |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---|--------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |              |             | AGTCCCCCTTTCCTTAAGGAAGTTTTATCTGAGC<br>CTTGAGATTATCAACAAGCCAGACCCCTCAG<br>CAGCAAGTGGAGCTGTTTGACTTGGAGAATAA<br>CCCAGAGTACGTGTCCAGCGGAGGGGGCTTTG<br>GACCGGTTGCTGATGACGGCTATGGTGTGTCG<br>TACATCCTTGTGGGAGAGAACCTCATCAATTT<br>CCACATTTCTTCCAAGTTCTCTTGCCCTGAGAC<br>GGGGATTATAAGTCAAGGACCAAGTTCAGATA<br>CTTGAGACAAAGTGGAAAGTCTCAGCATATGG<br>AAACAAGGCCTTGGAGGAGACCATGGACATC<br>ACCAAGTTCATGTGCTGGGCTGGAAAGAAAAG<br>CCTGTTGATTTTCACTTGCTGTGCATTTATTCA<br>TCCATTCCATTGCCTCAATGCTGAGAACAGTG<br>CCTGACACATAAAAGATGCTCAATAAATATGT<br>TAAAAGTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA<br>AAAAAAAAAAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2 | <i>CPT1B</i> | NM_004377.3 | GGGGGTGGCTAGGCCTGAAGGACGTGGGGAC<br>ACGGGCCAGAGTGGCTGGCCCCACGCACGGAC<br>AGGAGTGAACCCGAGCTGTGCCGACCAACCCC<br>CAGGATGGCGGAAGCTCACCAGGCCGTGGCCT<br>TCCAGTTCACGGTGACCCACAGCGGGTCTGAC<br>TTCCGGCTCAGTCGGGAGGCCCTGAAACACGT<br>CTACCTGTCTGGGATCAACTCCTGGAAGAAAC<br>GCCTGATCCGCATCAAGAATGGCATCCTCAGG<br>GGCGTGTACCCTGGCAGCCCCACCAGCTGGCT<br>GGTCGTATCATGGCAACAGTGGGTTCTCCTT<br>CTGCAACGTGGACATCTCCTTGGGGCTGGTCA<br>GTTGCATCCAGAGATGCCTCCCTCAGGGGTGT<br>GGCCCCACCAGACCCCGCAGACCCGGGCACT<br>TCTCAGCATGGCCATCTTCTCCACGGGCGTCTG<br>GGTGACGGGCATCTTCTTCTTCCGCCAAACCC<br>GAAGCTGCTTCTCTGCTACCATGGGTGGATGTT<br>TGAGATGCATGGCAAGACCAGCAACTTGACCA<br>GGATCTGGGCTATGTGTATCCGCCTTCTATCCA<br>GCCGGCACCCCTATGCTCTACAGCTTCCAGACA<br>TCTCTGCCCAAGCTTCCTGTGCCCAGGGTGTCA<br>GCCACAATTCAGCGGTACCTAGAGTCTGTGCG<br>CCCCTTGTTGGATGATGAGGAATATTACCGCA<br>TGGAGTTGCTGGCCAAAGAATTCCAGGACAAG<br>ACTGCCCCCAGGCTGCAGAAATACCTGGTGCT<br>CAAGTCATGGTGGGCAAGTAAGTATGTGAGTG<br>ACTGGTGGGAAGAGTACATCTACCTTCGAGGC<br>AGGAGCCCTCTCATGGTGAACAGCAACTATTA<br>TGTCATGGACCTTGTGCTCATCAAGAATACAG<br>ACGTGCAGGCAGCCCGCCTGGGAAACATCATC<br>CACGCCATGATCATGTATCGCCGTAAACTGGA<br>CCGTGAAGAAATCAAGCCTGTGATGGCACTGG<br>GCATAGTGCCTATGTGCTCCTACCAGATGGAG<br>AGGATGTTCAACACCACTCGGATCCCGGGCAA<br>GGACACAGATGTGCTACAGCACCTCTCAGACA<br>GCCGGCACGTGGCTGTCTACCACAAGGGACGC<br>TTCTTCAAGCTGTGGCTCTATGAGGGCGCCCGT<br>CTGCTCAAGCCTCAGGATCTGGAGATGCAGTT<br>CCAGAGGATCCTGGACGACCCCTCCCCACCTC<br>AGCCTGGGGAGGAGAAGCTGGCAGCCCTCACT<br>GCAGGAGGAAGGGTGGAGTGGGCGCAGGCAC<br>GCCAGGCCTTCTTTAGCTCTGGAAAGAATAAG |

|   |                 |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---|-----------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                 |             | <p>GCTGCCTTGGAGGCCATCGAGCGTGCCGCTTT<br/> CTTCGTGGCCCTGGATGAGGAATCCTACTCCT<br/> ATGACCCCGAAGATGAGGCCAGCCTCAGCCTC<br/> TATGGCAAGGCCCTGCTACATGGCAACTGCTA<br/> CAACAGGTGGTTTGACAAATCCTTCACTCTCAT<br/> TTCCTTCAAGAATGGCCAGTTGGGTCTCAATG<br/> CAGAGCATGCGTGGGCAGATGCTCCCATCATT<br/> GGGCACCTCTGGGAGTTTGTCTGGGCACAGA<br/> CAGCTTCCACCTGGGCTACACGGAGACCGGGC<br/> ACTGCCTGGGCAAACCGAACCCTGCGCTCGCA<br/> CCTCTACACGGCTGCAGTGGGACATTCCAAA<br/> ACAGTGCCAGGCGGTTCATCGAGAGTTCCTACC<br/> AGGTGGCCAAGGCGTTGGCAGACGACGTGGA<br/> GTTGTACTGCTTCCAGTTCCTGCCCTTTGGCAA<br/> AGGCCTCATCAAGAAGTGCCGGACCAGCCCTG<br/> ATGCCTTTGTGCAGATCGCGCTGCAGCTGGCT<br/> CACTTCCGGGACAGGGGTAAGTTCTGCCTGAC<br/> CTATGAGGCCTCAATGACCAGAATGTTCCGGG<br/> AGGGACGGACTGAGACTGTGCGTTCTGTACC<br/> AGCGAGTCCACAGCCTTTGTGCAGGCCATGAT<br/> GGAGGGGTCCCACACAAAAGCAGACCTGCGA<br/> GATCTCTTCCAGAAGGCTGCTAAGAAGCACCA<br/> GAATATGTACCGCCTGGCCATGACCGGGGCAG<br/> GGATCGACAGGCACCTCTTCTGCCTTTACTTGG<br/> TCTCCAAGTACCTAGGAGTCAGCTCTCCTTTCC<br/> TTGCTGAGGTGCTCTCGGAACCCTGGCGTCTCT<br/> CCACCAGCCAGATCCCCCAATCCCAGATCCGC<br/> ATGTTTCGACCCAGAGCAGCACCCCAATCACCT<br/> GGGCGCTGGAGGTGGCTTTGGCCCTGTAGCAG<br/> ATGATGGCTATGGAGTTTCCTACATGATTGCA<br/> GGCGAGAACACGATCTTCTTCCACATCTCCAG<br/> CAAGTTCTCAAGCTCAGAGACGAACGCCCAGC<br/> GCTTTGGAAACCACATCCGCAAAGCCCTGCTG<br/> GACATTGCTGATCTTTTCCAAGTTCCCAAGGCC<br/> TACAGCTGAAGGTTGGAGAAATGCCAGCTGCC<br/> CTTTCGTCCCCACACTGTGGAGGAAGGGACCT<br/> GTGGCAGCTCACAGGCATGAGGGGTGGCCGTG<br/> CACAGGTGCCCAGGCTCCAAGGACAGCTCCGG<br/> CAGCAGGTCTCGCTGGGCAGATGCTGCTCCC<br/> TGAGGGCCCAGGTGGTGGAGGTGGGGTTGGA<br/> GCAGGAAGGGAATTTTGATTTTTTTTTTCTTG<br/> ATAGATACTAATAAAAATAAGGCTGTGTAATT<br/> TTCTCTCAGCCCTTAGGTACCTGTGTTTTGTTT<br/> GGGAACCTCGGAGGCCCTCCCCCTCCCCAGCT<br/> CAGACCACAGAGGTGGCAAGAGAAGGGCTGA<br/> AGCTGGAAGACTGTTTCATGAGGGACTTGTGTG<br/> ACCTGCTTTGAAATGTGTGACTCTGCTGAGTG<br/> ACGTAGGCTCTGAGATAGCTGTCCACGCCAC<br/> GTGTTTGCTTGGAATAAATACTTGCCTCAGAA<br/> CCTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p> |
| 3 | <i>SLC25A20</i> | NM_000387.6 | <p>GAAAGGTTCGGCGGCGCCGGCACTGCAGCTGG<br/> GGCTGAGAAGCCAGGACGGCCCCGAGAACTGA<br/> CAGACGGAGTGACAGACGGACTGACCATGGC<br/> CGACCAGCCAAAACCCATCAGCCCGCTCAAGA<br/> ACCTGCTGGCCGGCGGCTTTGGCGGCGTGTGC<br/> CTGGTGTTCGTTCGGTCACCTCTGGACACGGTC<br/> AAGGTCCGACTGCAGACACAGCCACCGAGTTT</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|   |             |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|-------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |             |             | <p>GCCTGGACAACCTCCCATGTACTCTGGGACCT<br/> TTGACTGTTTCCGGAAGACTCTTTTTAGAGAGG<br/> GCATCACGGGGCTATATCGGGGAATGGCTGCC<br/> CCTATCATCGGGGTCACTCCCATGTTTGCCGTG<br/> TGCTTCTTTGGGTTTGGTTTGGGGAAGAACTA<br/> CAACAGAAACACCCAGAAGATGTGCTCAGCTA<br/> TCCCCAGCTTTTTGCAGCTGGGATGTTATCTGG<br/> CGTATTCACCACAGGAATCATGACTCCTGGAG<br/> AACGGATCAAGTGCTTATTACAGATTCAAGGCT<br/> TCTTCAGGAGAAAGCAAGTACACTGGTACCTT<br/> GGACTGTGCAAAGAAGCTGTACCAGGAGTTTG<br/> GGATCCGAGGCATCTACAAAGGGACTGTGCTT<br/> ACCTTATGCGAGATGTCCCAGCTAGTGGAAT<br/> GTATTTTCATGACATATGAATGGCTGAAAAATA<br/> TCTTCACTCCGGAGGGAAAGAGGGTCAGTGAG<br/> CTCAGTGCCCCCTCGGATCTTGGTGGCTGGGGG<br/> CATTGCAGGGATCTTCAACTGGGCTGTGGCAA<br/> TCCCCCAGATGTGCTCAAGTCTCGATTCCAG<br/> ACTGCACCTCCTGGGAAATATCCTAATGGTTTC<br/> AGAGATGTGCTGAGGGAGCTGATCCGGGATGA<br/> AGGAGTCACATCCTTGTACAAAGGGTTCAATG<br/> CAGTGATGATCCGAGCCTTCCCAGCCAATGCG<br/> GCCTGTTTCCTTGGCTTTGAAGTTGCCATGAAG<br/> TTCCTTAATTGGGCCACCCCCAACTTGTGAGGC<br/> TGAAGGCTGCTCAAGTTCACCTTCTGGATGCTG<br/> GAAGCTGTCGTTGAGGAGAAGGAGTAGTAAG<br/> CAGAACTAAGCAGTCTTGGAGGGCAAGGGGA<br/> GGGGAATGGTGAGATCCGAGCCCTGTGCATGG<br/> ACTTGGTGAGACTGTTGCCTTAATGACATCCTG<br/> CACCGTGTATAACTTAGTGTGTCAATTTGAAAC<br/> TTGAATTCATTCTTATCAATTTAAGGGATCTTA<br/> AAAGGATTTGGAAATGGAACAAGTAGCTTCCA<br/> GACCAGATACTACCTGTGGCAAGAATGCTGCC<br/> TACCAGTTAACTGCTGGTCTTACCACAGTCAA<br/> AGTATTCCTCATTAAAGAGAGAATCTCAGGTT<br/> CTCACTGGAGGCACTGTGCATATTTTCAACCA<br/> GATCACCAGGAGCTGAGATCTTCTTCAGTCCC<br/> TAGCCAGGAATACCCATTTGATTTCCAGGGTG<br/> CCATCTAATCCTGGGCTGTACATGTGGATATG<br/> GACTTGAGGCCACCTCTGTGTCCAAGTGGAT<br/> TGAGCATATATGCCTAGGAGGAGATAGACTGT<br/> TAATCGTTGGATTTTGATTTTTTTTTTTATGCC<br/> TGCAAATAATCAAAAGTAAACTGGAGTAGCC<br/> TAATTTTCTGGGAGCAGGTGGAGAACTTTCCC<br/> TCCTACACAGTGAGGACAGTCCCAGTCTGCTG<br/> GGATAAGTGAGAAAGCCCAGGGTGTAGGAAG<br/> GCCCTTTTTACATACTCTTTTCTCATGAGAGCT<br/> CACTATTTTAACAATAAACAATAAACGTTGTTT<br/> CTAATTTTT</p> |
| 4 | <i>CPT2</i> | NM_000098.3 | <p>GGAGAAGTGCCTCAGGAGTCCTGACGCAGTGT<br/> CTTGGGCGCTAACGGCGGCGGCGGCCTTGTGT<br/> TTAGACTCCAGAACTCCCCACTTGCCGCGTTCT<br/> CGCCGCCGACAGGCTCCCGGGACGATGGTGCCC<br/> CGCCTGCTGCTGCGCGCCTGGCCCCGGGGCCC<br/> CGCGGTTGGTCCGGGAGCCCCCAGTCGGCCCC<br/> TCAGCGCCGGCTCCGGGCCCCGGCCAGTACCTG<br/> CAGCGCAGCATCGTGCCACCATGCACTACCA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | GGACAGCCTGCCCAGGCTGCCTATTCCCAAAC<br>TTGAAGACACCATTAGGAGATACCTCAGTGCA<br>CAGAAGCCTCTCTTGAATGATGGCCAGTTCAG<br>GAAAACAGAACAATTTTGCAAGAGTTTTGAAA<br>ATGGGATTGGAAAAGAACTGCATGAGCAGCTG<br>GTTGCTCTGGACAAACAGAATAAACATACAAG<br>CTACATTTCTGGGACCCTGGTTTGATATGTACCT<br>ATCTGCTCGAGACTCCGTTGTTCTGAACTTTAA<br>TCCATTTATGGCTTTCAATCCTGACCCAAAATC<br>TGAGTATAATGACCAGCTCACCCGGGCAACCA<br>ACATGACTGTTTCTGCCATCCGGTTTCTGAAGA<br>CACTCCGGGCTGGCCTTCTGGAGCCAGAAGTG<br>TTCCACTTGAACCCTGCAAAAAGTGACACTAT<br>CACCTTCAAGAGACTCATACGCTTTGTGCCTTC<br>CTCTCTGTCTGGTATGGGGCCTACCTGGTCAA<br>TGCGTATCCCCTGGATATGTCCCAGTATTTTCG<br>GCTTTTCAACTCAACTCGTTTACCCAAACCCAG<br>TCGGGATGAACTCTTCACTGATGACAAGGCCA<br>GACACCTCCTGGTCCTAAGGAAAGGAAATTTT<br>TATATCTTTGATGTCCTGGATCAAGATGGGAA<br>CATTGTGAGCCCCTCGGAAATCCAGGCACATC<br>TGAAGTACATTCTCTCAGACAGCAGCCCCGCC<br>CCCGAGTTTCCCCTGGCATACTGACCAGTGA<br>GAACCGAGACATCTGGGCAGAGCTCAGGCAG<br>AAGCTGATGAGTAGTGGCAATGAGGAGAGCCT<br>GAGGAAAGTGGACTCGGCAGTGTTCTGTCTCT<br>GCCTAGATGACTTCCCCATTAAGGACCTTGTCC<br>ACTTGTCCCAACAATATGCTGCATGGGGATGGC<br>ACAAACCGCTGGTTTGATAAATCCTTTAACCTC<br>ATTATCGCCAAGGATGGCTCTACTGCCGTCCA<br>CTTTGAGCACTCTTGGGGTGATGGTGTGGCAG<br>TGCTCAGATTTTTTAATGAAGTATTTAAAGACA<br>GCACTCAGACCCCTGCCGTCACTCCACAGAGC<br>CAGCCAGCTACCACTGACTCTACTGTACGGT<br>GCAGAACTCAACTTCGAGCTGACTGATGCCT<br>TAAAGACTGGCATCACAGCTGCTAAGGAAAAG<br>TTTGATGCCACCATGAAAACCTCACTATTGA<br>CTGCGTCCAGTTTCAGAGAGGAGGCAAAGAAT<br>TCCTGAAGAAGCAAAAGCTGAGCCCTGACGCA<br>GTTGCCCAGCTGGCATTCCAGATGGCCTTCCTG<br>CGGCAGTACGGGCAGACAGTGGCCACCTACGA<br>GTCCTGTAGCACTGCCGCATTCAAGCACGGCC<br>GCACTGAGACCATCCGCCCCGGCCTCCGTCTAT<br>ACAAAGAGGTGCTCTGAGGCCTTTGTCAGGGA<br>GCCCTCCAGGCACAGTGCTGGTGAGCTTCAGC<br>AGATGATGGTTGAGTGCTCCAAGTACCATGGC<br>CAGCTGACCAAAGAAGCAGCAATGGGCCAGG<br>GCTTTGACCGACACTTGTTTGCTCTGCGGCATC<br>TGGCAGCAGCCAAAGGGATCATCTTGCCTGAG<br>CTCTACCTGGACCCTGCATACGGGCAGATAAA<br>CCACAATGTCCTGTCCACGAGCACACTGAGCA<br>GCCCAGCAGTGAACCTTGGGGGCTTTGCCCT<br>GTGGTCTCTGATGGCTTTGGTGTTGGGTATGCT<br>GTTCATGACAACCTGGATAGGCTGCAATGTCTC<br>TTCCTACCCAGGCCGCAATGCCCCGGGAGTTTC<br>TCCAATGTGTGGAGAAGGCCTTAGAAGACATG<br>TTTGATGCCTTAGAAGGCAATCCATCAAAAG |
|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|   |         |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---|---------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |         |                | TTAAC TTCTGGGCAGATGAAAAGCTACCATCA<br>CTTCTCATCATGAAAAC TGGGAGGCCGGGCA<br>TGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCATTTTGA<br>GAGGCTGAGGCGGGTGGATCACTTGAGGTCAG<br>GAGTTTGAGACCAACCTGGCCAACATGGTGAA<br>ACCTTGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGC<br>TGGGTGTGGTGGCATGTGCCTATAATCCCAGC<br>TACTTGGGAGGTTGAAGCAGAATTGCTTGAAC<br>CCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATC<br>ACACCACTGCACTCCGGCCTGGGCGACAGAGC<br>GAGACTGTCTCAAAAAACAAAAAAGAAAAA<br>AAAACTGGGGCCTGTGTAGCCAGTGGGTGCTA<br>TTCTGTGAAACTAATCATAAGCTGCCTAGGCA<br>GCCAGCTACAGGCTTGAGCTTTAAATTCATGG<br>TTTTAAAGCTAAACGTAATTTCCACTTGGGACT<br>AGATCACAAC TGAAGATAACAAGAGATTTAAG<br>TTTTAAAGGGCATTTAATCAGGAGGAAAGGTTT<br>GGAAAAC TAACTCAGGTGTATTTATTGTTTAA<br>GCAGAAATAAAGTTTAATTTTTGCTTGAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 5 | SLC22A5 | NM_001308122.1 | CGCCTTCGCCGGCGCCGCTCTGCCTGCCAGCG<br>GGGCGCGCCTTGCGGCC CAGGCCCGCAACCTT<br>CCCTGGTCGTGCGCCCTATGTAAGGCCAGCCG<br>CGGCAGGACCAAGGCGGCGGTGTCAGCTCGCG<br>AGCCTACCCTCCGCGGACGGTCTTGGGTCGCC<br>TGCTGCCTGGCTTGCTGGTTCGGCGGCGGGTG<br>CCCC GCGCGCACGCGCAAAGCCCGCCGCGTTC<br>CCCGACCC CAGGCCGCGCTCTGTGGGCCTCTG<br>AGGGCGGCATGCGGGACTACGACGAGGTGAC<br>CGCCTTCCTGGGCGAGTGGGGGCCCTTCCAGC<br>GCCTCATCTTCTTCTGCTCAGCGCCAGCATCA<br>TCCCCAATGGCTTCACCGGCCTGTCCTCCGTGT<br>TCCTGATAGCGACCCCGGAGCACCGCTGCCGG<br>GTGCCGGACGCCGCGAACCTGAGCAGCGCCTG<br>GCGCAACCACACTGTCCCACTGCGGCTGCGGG<br>ACGGCCGCGAGGTGCCCCACAGCTGCCGCCGC<br>TACCGGCTCGCCACCATCGCCAACTTCTCGGC<br>GCTTGGGCTGGAGCCGGGGCGCGACGTGGACC<br>TGGGGCAGCTGGAGCAGGAGAGCTGTCTGGAT<br>GGCTGGGAGTTCAGTCAGGACGTCTACCTGTC<br>CACCATTGTGACCGAGCAAGACAGTGGGGCCT<br>ACAATGCTATGAAAAACAGGATGGGAAAGAA<br>GCCTGCTCTCTGCCTTCCTGCCAGTGGAACTT<br>GGTGTGTGAGGACGACTGGAAGGCCCCACTCA<br>CAATCTCCTTGTTCTTCGTGGGTGTGCTGTTGG<br>GCTCCTTCATTT CAGGGCAGCTGTCAGACAGG<br>TTTGGCCGGAAGAATGTGCTGTTTCGTGACCAT<br>GGGCATGCAGACAGGCTTCAGCTTCCTGCAGA<br>TCTTCTCGAAGAATTTTGAGATGTTTGTCTGTC<br>TGTTTGTCTTGTAGGCATGGGCCAGATCTCCA<br>ACTATGTGGCAGCATTTGTCTTGGGGACAGAA<br>ATTCTTGGCAAGTCAGTTCGTATAATATTCTCT<br>ACGTTAGGAGTGTGCATATTTTATGCATTTGGC<br>TACATGGTGTGCTGCCACTGTTTGCTTACTTCATC<br>CGAGACTGGCGGATGCTGCTGGTGGCGCTGAC<br>GATGCCGGGGGTGCTATGCGTGGCACTCTGGT<br>GGTTTCATCCCTGAGTCCCCCGATGGCTCATCT<br>CTCAGGGACGATTTGAAGAGGCAGAGGTGATC |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | <p>             ATCCGCAAGGCTGCCAAAGCCAATGGGATTGT<br/>             TGTGCCTTCCACTATCTTTGACCCGAGTGAGTT<br/>             ACAAGACCTAAGTTCCAAGAAGCAGCAGTCCC<br/>             ACAACATTCTGGATCTGCTTCGAACCTGGAAT<br/>             ATCCGGATGGTCACCATCATGTCCATAATGCT<br/>             GTGGATGACCATATCAGTGGGCTATTTTGGGC<br/>             TTTTCGCTTGATACTCCTAACTTGCATGGGGACA<br/>             TCTTTGTGAACTGCTTCCTTTCAGCGATGGTTG<br/>             AAGTCCCAGCATATGTGTTGGCCTGGCTGCTG<br/>             CTGCAATATTTGCCCCGGCGCTATTCCATGGCC<br/>             ACTGCCCTCTTCCTGGGTGGCAGTGTCTTCTC<br/>             TTCATGCAGCTGGTACCCCCAGACTTGTATTAT<br/>             TTGGCTACAGTCCTGGTGATGGTGGGCAAGTT<br/>             TGGAGTCACGGCTGCCTTTTCCATGGTCTACGT<br/>             GTACACAGCCGAGCTGTATCCCACAGTGGTGA<br/>             GAAACATGGGTGTGGGAGTCAGCTCCACAGCA<br/>             TCCCGCCTGGGCAGCATCCTGTCTCCCTACTTC<br/>             GTTTACCTTGGTGCCTACGACCGCTTCCTGCCC<br/>             TACATTCTCATGGGAAGTCTGACCATCCTGAC<br/>             AGCCATCCTCACCTTGTTTCTCCCAGAGAGCTT<br/>             CGGTACCCCACTCCCAGACACCATTGACCAGA<br/>             TGCTAAGAGTCAAAGGAATGAAACACAGAAA<br/>             AACTCCAAGTCACACAAGGATGTTAAAAGATG<br/>             GTCAAGAAAGGCCCAACAATCCTTAAAAGCACA<br/>             GCCTTCTAACATCGCTTCCAGTAAGGGAGAAA<br/>             CTGAAGAGGAAAGACTGTCTTGCCAGAAATGG<br/>             CCAGCTTGTGCAGACTCCGAGTCCCTCAGTGA<br/>             CAAAAGGCCTTTGCTGTTTGTCTCTTGACCTG<br/>             TGTCTGACTTGCTCCTGGATGGGCACCCACACT<br/>             CAGAGGCTACATATGGCCCTAGAGCACCACCT<br/>             TCCTCTAGGGACACTGGGGCTACCTACAGACA<br/>             ACTTCATCTAAGTCCTAACTATTACAATGATGG<br/>             ACTCAGCACCTCCAAAGCAGTTAATTTTCACT<br/>             AGAACCAGTGAGATCTGGAGGAATGTGAGAA<br/>             GCATATGCTAAATGTACATTTTAATTTTAGACT<br/>             ACTTGAAAAGGCCCTAATAAGGCTAGAGGTC<br/>             TAAGTCCCCCACCCTTTCCCCACTCCCCTCTA<br/>             GTGGTGAACCTTTAGAGGAAAAGGAAGTAATTG<br/>             CACAAGGAGTTTGATTCTTACCTTTTCTCAGTT<br/>             ACAGAGGACATTAACCTGGATCATTGCTTCCCC<br/>             AGGGCAGGAGAGCGCAGAGCTAGGGAAAGTG<br/>             AAAGGTAATGAAGATGGAGCAGAATGAGCAG<br/>             ATGCAGATCACCAGCAAAGTGCAGTGTGTGT<br/>             GAGCTCTTAAGACCACTCAGCATGACGACTGA<br/>             GTAGACTTGTTTACATCTGATCAAAGCACTGG<br/>             GCTTGTCCAGGCTCATAATAAATGCTCCATTG<br/>             AATCTACTATTCTTGTTTTTCCACTGCTGTGGAA<br/>             ACCTCCTTGCTACTATAGCGTCTTATGTATGGT<br/>             TAAAGGAAATTTATCAGGTGAGAGAGATGAG<br/>             CAACGTTGTCTTTTCTCTCAAAGCTGTAATGTG<br/>             GGTTTTGTTTTATTGTTTATTTGTTTGTGTGT<br/>             ATCCTTTTCTCCTTGTTATTTGCCCTTCAGAAT<br/>             GCACTTGGGAAAGGCTGGTTCCTTAGCCTCCT<br/>             GGTTTGTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTAAACAG<br/>             AATCACTCTGGCAATTGTCTGCAGCTGCCACT<br/>             GGTGCAAGGCCTTACCAGCCCTAGCCTCTAGC<br/>             ACTTCTCTAAGTGCCAAAAACAGTGTCAATTGT           </p> |
|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | GTGTGTTTCCTTTCTTGATACTTAGTCATGGGAG<br>GATATTACAAAAAGAAATTTAAATTGTGTTC<br>ATAGTCTTTCAGAGTAGCTCACTTTAGTCCTGT<br>AACTTTATTGGGTGATATTTTGTGTTCAGTGTA<br>ATTGTCTTCTCTTTGCTGATTATGTTACCATGG<br>TACTCCTAAAGCATATGCCTCACCTGGTTAAA<br>AAAGAACAACATGTTTTTGTGAAAGCTACTG<br>AAGTGCCTTGGGAAATGAGAAAGTTTAAATAA<br>GTAATAATGATTTTTTAAATAACAAAAA<br>AAAAA |
|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Таблица 2. Белки карнитинового челнока.

| SEQ ID NO | Белок                                     | Номер доступа | Аминокислотная последовательность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6         | Карнитин-пальмитоилтрансфераза 1A (CPT1A) | P50416        | MAEAHQAVAFQFTVTPDGIDLRLSHEALRQIYLSGLHSW<br>KKKFIRFKNGIITGVYPASPSSWLIVVGVMTTMYAKIDP<br>SLGIIAKINRTLETANCMSSQTKNVVSGVLFGTGLWVALI<br>VTMRYSLKVLLSYHGWMFTEHGKMSRATKIWMGMVKI<br>FSGRKPMLYSFQTSPLPRLPVPVAVKDTVNRYLQSVRPLMK<br>EEDFKRMTALAQDFAVGLGPRLQWYLKLSWWATNY<br>VSDWWEYIYLRGRGPLMVNSNYAMDLLYILPHTHIQA<br>ARAGNAIHAILLYRRKLDREEIKPIRLLGSTIPLCSAQWE<br>RMFNSTRIPGEETDTIQHMRDSKHIVVYHRGRYFKVWL<br>YHDGRLLKPREMEQQMQRILDNTSEPQPGEARLAALTA<br>GDRVPWARCRQAYFGRGKNKQSLDAVEKAFFVTLDE<br>TEEGYRSEDPDTSMDSYAKSLLHGRCYDRWFDKSFTFV<br>VFKNGKMGLNAEHSWADAPIVAHLWEYVMSIDSLQLG<br>YAEDGHCKGDINPNIPYPTRLQWDIPGECQEVIELSLNTA<br>NLLANDVDFHSFPFVAFGKGIIKKCRTSPDAFVQLALQL<br>AHYKDMGKFCLTYEASMTRLFREGRTETVRSCTTESCD<br>FVRAMVDPAQTVEQRLKLFKLASEKHQHMYRLAMTGS<br>GIDRHLFCLYVVS KYLAVESPFLKEVLSEPWRLSTSQT PQ<br>QQVELFDLENNPEYVSSGGGFGPVADDGYGVSYILVGE<br>NLINFHISKFSCPETDSHRFGRHLKEAMTDIITLFLGLSSN<br>SKK |
| 7         | Карнитин-пальмитоилтрансфераза 1B (CPT1B) | Q92523        | MAEAHQAVAFQFTVTPDGVDFRLSREALKHVYLSGINS<br>WKKRLIRIKNGILRGVYPGSPTSWLVVIMATVGSSFCNV<br>DISLGLVSCIQRCLPQGCOPYQTPQTRALLSMAIFSTGVW<br>VTGIFFRQTLKLLLCYHGWFMFEMHGKTSNLTRIWAMC<br>IRLLSSRHPMLYSFQTSPLPKLPVPRVSATIQRYLESVRPLL<br>DDEEYRMELLAKEFQDKTAPRLQKYLVLKSWWASNY<br>VSDWWEYIYLRGRSPLMVNSNYVMDLVLIKNTDVQ<br>AARLGNIHAMIMYRRKLDREEIKPVMALGIVPMCSYQ<br>MERMFNTTRIPGKDDVLQHLSDSRHVAVYHKGRFFKL<br>WLYEGARLLKPDLEMQFQRLDDPSPQPGEKLAALT<br>AGGRVEWAQARQAFFSSGKNKAALAIERAAFFVALDE<br>ESYSYDPEDEASLSLYGKALLHGNCYNRWFDKSFTLISF<br>KNGQLGLNAEHAWADAPIIHLWEFVLGTDSFHLGYTE<br>TGHCLGKPNPALAPPTRLQWDIPKQCQAVIESSYQVAKA<br>LADDVELYCFQFLPFGKGLIKK CRTSPDAFVQIALQLAH<br>FRDRGKFCLTYEASMTRMFREGRTETVRSCTSESTAFVQ<br>AMMEGSHTKADLRDLFQKAAKKHQNMYRLAMTGAGI<br>DRHLFCLYLVSKYLVSSPFLAEVLSEPWRLSTSQIPQSQ<br>IRMFDPHQHPNHLGAGGGFGPVADDGYGVSYMIAGENT<br>IFFHISKFSSSETNAQRFNGHIRKALLDIADLFQVPKAYS                 |



|    |                                                                    |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|--------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | Карнитин-ацилкарнитин транслоказа (CACT)                           | O43772 | MADQPKPISPLKNLLAGGFGGVCLVFGHPLD TVKVRL<br>QTQPPSLPGQPPMYSGTFDCFRKTLFREGITGLYRGMAA<br>PIIGVTPMFAVCFGFGGLGKKLQKHPEDVLSYPQLFAA<br>GMLSGVFTTGIMTPGERIKCLLQIQASSGESKYTGTLDCA<br>KKLYQEFGIRGIYKGT VLTLMRDVPASGMYFMTYEWLK<br>NIFTPEGKRVSELSAPRILVAGGIAGIFNWAVAIPPDVLKS<br>RFQTAPPGKYPNGFRDVLRELIRDEGVTSLYKGFNAVMI<br>RAFPANAACFLGFEVAMKFLNWATPN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 9  | Карнитин-пальмитоилтрансфераза 2 (CPT2)                            | P23786 | MVPRLLLRAWPRGPAVGPGAPSRPLSAGSGPGQYLQRSI<br>VPTMHYQDSLPRLPKLED TIRRYLSAQKPLLNDGQFR<br>KTEQFCKSFENGIGKELHEQLVALDKQNKHTSYISGPWF<br>DMYLSARDSVVLNFPNPFMAFNPD PKSEYNDQLTRATNM<br>TVSAIRFLKTLRAGLLEPEVFHLNPAKSDTITFKRLIRFVP<br>SSLSWYGAYLVNAYPLDMSQYFRLFNSTRLPKPSRDEL F<br>TDDKARHLLVLRKGNFYIFDVL DQDGNIVSPSEIQAHLK<br>YILSDSSPAPEFPLAYLTSEN RDIWAELRQKLMSSGNEES<br>LRKVDSAVFCLCLDDFPIKDLVHLSHNM LHGDGTNRWF<br>DKSFNLIIAKDGSTAVHFEHSWGDGVA VLRFFNEVFKDS<br>TQTPAVTPQSQPATTDSTVT VQKLN FELTDALKTGITAA<br>KEKFDATMKTLTIDCVQFQRGGKEFLKKQKLS PDAVAQ<br>LAFQMAFLRQYGQTVATYESCSTA AFKHGR TETIRPASV<br>YTKRCSEAFVREPSRHSAGELQ QMMVECSKYHGQLTKE<br>AAMGQGFDRHLFALRHLAAAKGIILPELYLDPAYGQINH<br>NVLSTSTLSSPAVNLGGFAPV VSDGFGVGYAVHDN WIG<br>CNVSSYPGRNAREFLQCVEKALED MFDALEGKSIKS |
| 10 | Транспортер органических катионов/карнитиновый транспортер (OCTN2) | O76082 | MRDYDEVTAFLGEWGPFQRLIFFLLSASIIPNGFTGLSVF<br>LIATPEHRCRVPDAANLSSAWRNHTVPLRLRD GREVPHS<br>CRRYRLATIANFSA LGLEPGRDVDLGQLEQESCLDGWEF<br>SQDVYLSTIVTEWNLVCEDDWKAPLTISLFFVG VLLGSFI<br>SGQLSDRFRGRKNVLFVTMGMQTGFSFLQIFSKNFEMFVV<br>LFVLVGMGQISNYVA AFVLGTEILGKSVRIIFSTLGV CIFY<br>AFGYMVLPLFAYFIRDWRMLLVALTMPGVLCVALWWF<br>IPESPRWLISQGRFEEAEVIIRKAAKANGIVVPSTIFDPSEL<br>QDLSSKKQQSHNILDLLRTWNIRMV TIMSIMLWMTISVG<br>YFGLSLDTPNLHGDIFVNCFLSAMVEVPAYVLAWLL LQ<br>YLPRRYSMATAFLGGSVLLFMQLVPPDLYYLATV LVM<br>VGKFGVTA AFSMVYVYTAELYPTVVRNMGVGVSS TAS<br>RLGSILSPYFVYLGAYDRFLPYILMGSLTILTAIL TFLPES<br>FGTPLPDTIDQMLRVKGMKHKRKT PSHTRMLKDGQERPTI<br>LKSTAF                                                                                                                  |

Таблица 3. Гены, вовлеченные в цикл окисления жирных кислот.

| SEQ ID NO | Ген           | Идентификационный номер NCBI | Нуклеотидная последовательность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|---------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11        | <i>ACADVL</i> | NM_000018.4                  | AGAGCTGGGT CAGAGCTCGAGCCAGCGGCGCCCGGA<br>GAGATTCGGAGATGCAGGCGGCTCGGATGGCCGCGA<br>GCTTGGGGCGGCAGCTGCTGAGGCTCGGGGGCGGAA<br>GCTCGCGGCTCACGGCGCTCCTGGGGCAGCCCCGGCC<br>CGGCCCTGCCCGGCGGCCCTATGCCGGGGGTGCCGCT<br>CAGCTGGCTCTGGACAAGTCAGATTCACCCCTCTG<br>ACGCTCTGACCAGGAAAAAACCGGCCAAGGCGGAAT<br>CTAAGTCCTTTGCTGTGGGAATGTTCAAAGGCCAGCT<br>CACCACAGATCAGGTGTTCCCATACCGTCCGTGCTC<br>AACGAAGAGCAGACACAGTTTCTTAAAGAGCTGGTGG<br>AGCCTGTGTCCCGTTTCTTCGAGGAAGTGAACGATCC |

|    |       |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |             | <p>CGCCAAGAATGACGCTCTGGAGATGGTGGAGGAGAC<br/> CACTTGGCAGGGCCTCAAGGAGCTGGGGGCCTTTGGT<br/> CTGCAAGTGCCAGTGAGCTGGGTGGTGTGGGCCTTT<br/> GCAACACCCAGTACGCCCGTTTGGTGGAGATCGTGGG<br/> CATGCATGACCTTGGCGTGGGCATTACCTGGGGGCC<br/> CATCAGAGCATCGGTTTCAAAGGCATCCTGCTCTTTGG<br/> CACAAAGGCCCAGAAAGAAAAATACCTCCCCAAGCT<br/> GGCATCTGGGGAGACTGTGGCCGCTTTCTGTCTAACC<br/> GAGCCCTCAAGCGGGTCAGATGCAGCCTCCATCCGAA<br/> CCTCTGCTGTGCCAGCCCCTGTGGAAAAATACTATACC<br/> CTCAATGGAAGCAAGCTTTGGATCAGTAATGGGGGCC<br/> TAGCAGACATCTTCACGGTCTTTGCCAAGACACCAAGT<br/> TACAGATCCAGCCACAGGAGCCGTGAAGGAGAAGAT<br/> CACAGCTTTTGTGGTGGAGAGGGGCTTCGGGGGCATT<br/> ACCCATGGGCCCCCTGAGAAGAAGATGGGCATCAAG<br/> GCTTCAAACACAGCAGAGGTGTTCTTTGATGGAGTAC<br/> GGGTGCCATCGGAGAACGTGCTGGGTGAGGTTGGGAG<br/> TGGCTTCAAGGTTGCCATGCACATCCTCAACAATGGA<br/> AGGTTTGGCATGGCTGCGGCCCTGGCAGGTACCATGA<br/> GAGGCATCATTGCTAAGGCGGTAGATCATGCCACTAA<br/> TCGTACCCAGTTTGGGGAGAAAATTCACAACCTTTGGG<br/> CTGATCCAGGAGAAGCTGGCACGGATGGTTATGCTGC<br/> AGTATGTAACTGAGTCCATGGCTTACATGGTGAGTGC<br/> TAACATGGACCAGGGAGCCACGGACTTCCAGATAGAG<br/> GCCGCCATCAGCAAAATCTTTGGCTCGGAGGCAGCCT<br/> GGAAGGTGACAGATGAATGCATCCAAATCATGGGGG<br/> GTATGGGCTTCATGAAGGAACCTGGAGTAGAGCGTGT<br/> GCTCCGAGATCTTCGCATCTTCGGATCTTTGAGGGGA<br/> CAAATGACATTCTTCGGCTGTTTGTGGCTCTGCAGGGC<br/> TGTATGGACAAAGGAAAGGAGCTCTCTGGGCTTGGA<br/> GTGCTCTAAAGAATCCCTTTGGGAATGCTGGCCTCCTG<br/> CTAGGAGAGGCAGGCAAACAGCTGAGGCGGCGGGCA<br/> GGGCTGGGCAGCGGCCTGAGTCTCAGCGGACTTGTC<br/> ACCCGGAGTTGAGTCGGAGTGGCGAGCTGGCAGTACG<br/> GGCTCTGGAGCAGTTTGCCACTGTGGTGGAGGCCAAG<br/> CTGATAAAACACAAGAAGGGGATTGTCAATGAACAGT<br/> TTCTGCTGCAGCGGCTGGCAGACGGGGCCATCGACCT<br/> CTATGCCATGGTGGTGGTTCTCTCGAGGGCCTCAAGA<br/> TCCCTGAGTGAGGGCCACCCACGGCCAGCATGAGA<br/> AAATGCTCTGTGACACCTGGTGTATCGAGGCTGCAGC<br/> TCGGATCCGAGAGGGCATGGCCGCCCTGCAGTCTGAC<br/> CCCTGGCAGCAAGAGCTCTACCGCAACTTCAAAAGCA<br/> TCTCCAAGGCCTTGGTGGAGCGGGGTGGTGTGGTCAC<br/> CAGCAACCCACTTGGCTTCTGAATACTCCCGGCCAGG<br/> GCCTGTCCAGTTATGTGCCTTCCCTCAAGCCAAAGCC<br/> GAAGCCCCCTTCCCTAAGGCCCTGGTTTGTCCCGAAGG<br/> GGCCTAGTGTTCCAGCACTGTGCCTGCTCTCAAGAG<br/> CACTTACTGCCTCGCAAATAATAAAAATTTCTAGCCA<br/> GTCA</p> |
| 12 | ACADM | NM_000016.5 | <p>CTGCACCGCGCCGCAAGTCCCCCACCCTTCAGCGCA<br/> ACCGGGCCCTCCCAGCCCCGCCGCGTCCCCCTCCCC<br/> GCCCTGGCTCTCTTTCCGCGCTGCGGTACGCCTCGGCG<br/> TCCCACAGAGAGGGCCAGAGGTGGAAACGCAGAAAA<br/> CCAAACCAGGACTATCAGAGATTGCCCGGAGAGGGG<br/> ATGCGACCCCTCCCCAGGTCGCAGCGACGGCGCACGC<br/> AAGGGTCACGGAGCATGCGTTGGCTACCCGGCGCCGG<br/> GGACCGCTGCCACCCCGCCTAGCGCAGCGCCCCGTCC</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>             TTCCGCAGCCCAACCGCCTCTTCCCGCCCCGCCCATC<br/>             CCGCCCACGGGCTCCAGTGGGCGGGACCAGAGGAGTC<br/>             CCGCGTTCGGGGAGTATGTCAAGGCCGTGACCCGTGT<br/>             ATTATTGTCCGAGTGGCCGGAACGGGAGCCAACATGG<br/>             CAGCGGGGTTTCGGGCGATGCTGCAGGGTCTGAGAAG<br/>             TATTTCTCGTTTTTCATTGGAGATCACAGCATACAAAAG<br/>             CCAATCGACAACGTGAACCAGGATTAGGATTTAGTTT<br/>             TGAGTTCACCGAACAGCAGAAAGAATTTCAAGCTACT<br/>             GCTCGTAAATTTGCCAGAGAGGAAATCATCCCAGTGG<br/>             CTGCAGAATATGATAAAACTGGTGAATATCCAGTCCC<br/>             CCTAATTAGAAGAGCCTGGGAACTTGGTTTAATGAAC<br/>             ACACACATTCCAGAGAACTGTGGAGGTCTTGGACTTG<br/>             GAACTTTTGATGCTTGTTTAATTAGTGAAGAATTGGCT<br/>             TATGGATGTACAGGGGTTTCACTGCTATTGAAGGAA<br/>             ATTCTTTGGGGCAAATGCCTATTATTATTGCTGGAAAT<br/>             GATCAACAAAAGAAGAAGTATTTGGGGAGAATGACT<br/>             GAGGAGCCATTGATGTGTGCTTATTGTGTAACAGAAC<br/>             CTGGAGCAGGCTCTGATGTAGCTGGTATAAAGACCAA<br/>             AGCAGAAAAGAAAGGAGATGAGTATATTATTAATGGT<br/>             CAGAAGATGTGGATAACCAACGGAGGAAAAGCTAAT<br/>             TGGTATTTTTTATTGGCACGTTCTGATCCAGATCCTAA<br/>             AGCTCCTGCTAATAAAGCCTTTACTGGATTCATTGTGG<br/>             AAGCAGATACCCCAGGAATTCAGATTGGGAGAAAGG<br/>             AATTAAACATGGGCCAGCGATGTTTCACTAGAGG<br/>             AATTGTCTTCGAAGATGTGAAAGTGCCTAAAGAAAAT<br/>             GTTTTAATTGGTGACGGAGCTGGTTTCAAAGTTGCAAT<br/>             GGGAGCTTTTGATAAAACCAGACCTGTAGTAGCTGCT<br/>             GGTGCTGTTGGATTAGCACAAAGAGCTTTGGATGAAG<br/>             CTACCAAGTATGCCCTGGAAAGGAAAACCTTTCGGAAA<br/>             GCTACTTGTAGAGCACCAAGCAATATCATTTATGCTG<br/>             GCTGAAATGGCAATGAAAGTTGAACTAGCTAGAATGA<br/>             GTTACCAGAGAGCAGCTTGGGAGGTTGATTCTGGTCG<br/>             TCGAAATACCTATTATGCTTCTATTGCAAAGGCATTG<br/>             CTGGAGATATTGCAAATCAGTTAGCTACTGATGCTGT<br/>             GCAGATACTTGGAGGCAATGGATTTAATACAGAATAT<br/>             CCTGTAGAAAACTAATGAGGGATGCCAAAATCTATC<br/>             AGATTTATGAAGGTACTTCACAAATTCAAAGACTTAT<br/>             TGTAGCCCGTGAACACATTGACAAGTACAAAAATTA<br/>             AAAAAATTACTGTAGAAATATTGAATAACTAGAACACA<br/>             AGCCACTGTTTCAGCTCCAGAAAAAAGAAAGGGCTTT<br/>             AACGTTTTTTCCAGTGAAAACAAATCCTCTTATATTA<br/>             ATCTAAGCAACTGCTTATTATAGTAGTTTATACTTTTG<br/>             CTTAACTCTGTTATGTCTCTTAAGCAGGTTTGGTTTTT<br/>             ATTAAAATGATGTGTTTTCTTTAGTACCCTTTACTTG<br/>             AATTACATTAACCTAGAAAACTACATAGGTTATTTTG<br/>             ATCTCTTAAGATTAATGTAGCAGAAATTTCTTGGAATT<br/>             TTATTTTTGTAATGACAGAAAAGTGGGCTTAGAAAAGT<br/>             ATTCAAGATGTTACAAAATTTACATTTAGAAAATATT<br/>             GTAGTATTTGAATACTGTCAACTTGACAGTAACTTTGT<br/>             AGACTTAATGGTATTATTAAAGTTCTTTTTATTGCAGT<br/>             TTGGAAAGCATTGTGAAACTTTCTGTTTGGCACAGA<br/>             AACAGTCAAAATTTTGACATTCATATTCTCCTATTTTA<br/>             CAGCTACAAGAACTTTCTTGAAAATCTTATTTAATTCT<br/>             GAGCCCATATTTCACTTACCTTATTTAAATAAATCAA<br/>             TAAAGCTTGCCTTAAATTATTTTTATATGACTGTTGGT<br/>             CTCTAGGTAGCCTTTGGTCTATTGTACACAATCTCATT<br/>             TCATATGTTTGCATTTTGGCAAAGAAGCTTAATAAAATT           </p> |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |       |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |             | <p>GTTCAGTGCTTATTATCATATCTTTCTGTATTTTTTCCA<br/> GGAAATTTCACTTTCGTGTAATAGTGTATATTTCTT<br/> GTATTTACTATGATGAAAAAAGGTCGTTTTAATTTTGA<br/> ATTGAATAAAGTTACCTGTTTATTTTATTAGATATT<br/> TTAAAGACTTCAGAAAATATAAATATGAAATAATTTA<br/> AGAACCCAAA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 13 | ACADS | NM_000017.4 | <p>ACTCCGGAACAGCGCGCTCGCAGCGGGAGGTGCGCA<br/> AGCCTGGGACTGTGTCTGTGCGCCCATGGCCGCCGCGC<br/> TGCTCGCCCGGGCCTCGGGCCCTGCCCGCAGAGCTCT<br/> CTGTCTAGGGCCTGGCGGCAGTTACACACCATCTAC<br/> CAGTCTGTGGAACCTGCCCCGAGACACACCAGATGTTGC<br/> TCCAGACATGCCGGGACTTTGCCGAGAAGGAGTTGTT<br/> TCCCATTGCAGCCCAGGTGGATAAGGAACATCTCTTC<br/> CCAGCGGCTCAGGTGAAGAAGATGGGCGGGCTTGGG<br/> CTTCTGGCCATGGACGTGCCCCGAGGAGCTTGGCGGTG<br/> CTGGCCTCGATTACCTGGCCTACGCCATCGCCATGGA<br/> GGAGATCAGCCGTGGCTGCGCCTCCACCGGAGTCATC<br/> ATGAGTGTCAACAACCTCTCTACCTGGGGCCCATCTT<br/> GAAGTTTGGCTCCAAGGAGCAGAAGCAGGCGTGGGTC<br/> ACGCCTTTCACCACTGGTGACAAAATTGGCTGCTTTGC<br/> CCTCAGCGAACCAGGGAACGGCAGTGATGCAGGAGC<br/> TGCGTCCACCACCGCCCGGGCCGAGGGCGACTCATGG<br/> GTTCTGAATGGAACCAAGCCTGGATCACCAATGCCT<br/> GGGAGGCTTCGGCTGCCGTGGTCTTTGCCAGCACGGA<br/> CAGAGCCCTGCAAAACAAGGGCATCAGTGCCTTCCTG<br/> GTCCCCATGCCAACGCCTGGGCTCACGTTGGGGAAGA<br/> AAGAAGACAAGCTGGGCATCCGGGGCTCATCCACGGC<br/> CAACCTCATCTTTGAGGACTGTCGCATCCCCAAGGAC<br/> AGCATCCTGGGGGAGCCAGGGATGGGCTTCAAGATAG<br/> CCATGCAAACCCTGGACATGGGGCCGCATCGGCATCGC<br/> CTCCCAGGCCCTGGGCATTGCCCAGACCGCCCTCGAT<br/> TGTGCTGTGAACTACGCTGAGAATCGCATGGCCTTCG<br/> GGGCGCCCCTCACCAAGCTCCAGGTCATCCAGTTCAA<br/> GTTGGCAGACATGGCCCTGGCCCTGGAGAGTGCCCCG<br/> CTGCTGACCTGGCGCGCTGCCATGCTGAAGGATAACA<br/> AGAAGCCTTTCATCAAGGAGGCAGCCATGGCCAAGCT<br/> GGCCGCCTCGGAGGCCGCGACCGCCATCAGCCACCAG<br/> GCCATCCAGATCCTGGGCGGCATGGGCTACGTGACAG<br/> AGATGCCGGCAGAGCGGCACTACCGCGACGCCCGCAT<br/> CACTGAGATCTACGAGGGCACCAGCGAAATCCAGCGG<br/> CTGGTGATCGCCGGGCATCTGCTCAGGAGCTACCGGA<br/> GCTGAGCCCGCGGCGGACTGCCCCAGGACTGCGGGAA<br/> GGCGCGGGAGCCAGGGGCCTCCACCCCAACCCCGGCT<br/> CAGAGACTGGGCGGCCCGGCGGGGGCTCCCTGGGGA<br/> CCCCAGATGGGCTCAGTGCTGCCACCCAGATCAGATC<br/> ACATGGGAATGAGGCCCTCCGACCATTGGCAGCTCCG<br/> CCTCTGGGCCTTTCCGCCTCCTCACCCTGTGCCTCAA<br/> GTTCTCATCTAAGTGGCCCTGGCCTCCTGGGGGCGG<br/> GGTTGTGGGGGGGCTGAGCGACACTCAGGGACACCTC<br/> AGTTGTCTCCCGCGGGCCCTGGTGCCCTGGCATGAA<br/> GGCCCAGTGCGACAGGCCCTTGGTGGGGTCTGTCTTT<br/> CCTTGAGGTCAGAGGTCAGGAGCAGGGCTGGGGTCAG<br/> GATGACGAGGCCTGGGGTCCTGGTGTGGGCAAGGTGG<br/> TGGGGCTGGGCCATGGAGCTGGCCCAGAGGCCCTCA<br/> GCCCTTTGTAAAGTCTGATGAAGGCAGGGGTGGTGAT<br/> TCATGCTGTGTGACTGACTGTGGGTAATAAACACACC<br/> TGTCACCA</p> |

|    |              |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|--------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | <i>HADHA</i> | NM_000182.5 | AGAGGGCGCTCTCCACTGCTGTCCTCTTCAGCTCAAGAT<br>GGTGGCCTGCCGGGCGATTGGCATCCTCAGCCGCTTTT<br>CTGCCTTCAGGATCCTCCGCTCCCAGGTTATATATGC<br>CGCAATTTTACAGGGTCTTCTGCTTTGCTGACCAGAAC<br>CCATATTAACATATGGAGTCAAAGGGGATGTGGCAGTT<br>GTTTGAATTAACATCTCCCAATTCAAAGGTAAATACAC<br>TGAGTAAAGAGCTACATTCAGAGTTCTCAGAAGTTAT<br>GAATGAAATCTGGGCTAGTGATCAAATCAGAAGTGCC<br>GTCCTTATCTCATCAAAGCCAGGCTGCTTTATTGCAGG<br>TGCTGATATCAACATGTTAGCCGCTTGCAAGACCCTTC<br>AAGAAGTAACACAGCTATCACAAGAAGCACAGAGAA<br>TAGTTGAGAAACTTGAAAAGTCCACAAAGCCTATTGT<br>GGCTGCCATCAATGGATCCTGCCTGGGAGGAGGACTT<br>GAGGTTGCCATTTTCATGCCAATACAGAATAGCAACAA<br>AAGACAGAAAAACAGTATTAGGTACCCCTGAAGTTTT<br>GCTGGGGGCCTTACCAGGAGCAGGAGGCACACAAAG<br>GCTGCCCAAAATGGTGGGTGTGCCTGCTGCTTTGGAC<br>ATGATGCTGACTGGTAGAAGCATTCGTGCAGACAGGG<br>CAAAGAAAATGGGACTGGTTGACCAACTGGTGGAACC<br>CCTGGGACCAGGACTAAAACCTCCAGAGGAACGGAC<br>AATAGAATACCTAGAAGAAGTTGCAATTACTTTTGCC<br>AAAGGACTAGCTGATAAGAAGATCTCTCCAAAGAGA<br>GACAAGGGATTGGTGGAAAAATTGACAGCGTATGCCA<br>TGACTATTCCATTTGTCAGGCAACAGGTTTACAAAAA<br>AGTGGAAGAAAAAGTGCGAAAGCAGACTAAAGGCCT<br>TTATCCTGCACCTCTGAAAATAATTGATGTGGTAAAG<br>ACTGGAATTGAGCAAGGGAGTGATGCCGGTTATCTCT<br>GTGAATCTCAGAAATTTGGAGAGCTTGTAATGACCAA<br>AGAATCAAAGGCCTTGATGGGACTCTACCATGGTCAG<br>GTCCTGTGCAAGAAGAATAAATTTGGAGCTCCACAGA<br>AGGATGTTAAGCATCTGGCTATTCTTGGTGCAGGGCT<br>GATGGGAGCAGGCATCGCCCAAGTCTCCGTGGATAAG<br>GGGCTAAAGACTATACTTAAAGATGCCACCCTCACTG<br>CGCTAGACCGAGGACAGCAACAAGTGTTCAAAGGATT<br>GAATGACAAAGTGAAGAAGAAAGCTCTAACATCATTT<br>GAAAGGGATTCCATCTTCAGCAACTTGACTGGGCAGC<br>TTGATTACCAAGGTTTTGAAAAGGCCGACATGGTGAT<br>TGAAGCTGTGTTTGAGGACCTTAGTCTTAAGCACAGA<br>GTGCTAAAGGAAGTAGAAGCGGTGATTCCAGATCACT<br>GTATCTTTGCCAGTAACACATCTGCTCTCCCAATCAGT<br>GAAATCGCTGCTGTCAGCAAAAGACCTGAGAAGGTGA<br>TTGGCATGCACTACTTCTCTCCCGTGGACAAGATGCA<br>GCTGCTGGAGATTATCACGACCGAGAAAACTTCCAAA<br>GACACCAGTGCTTCAGCTGTAGCAGTTGGTCTCAAGC<br>AGGGGAAGGTCATCATTGTGGTTAAGGATGGACCTGG<br>CTTCTATACTACCAGGTGTCTTGCGCCCATGATGTCTG<br>AAGTCATCCGAATCCTCCAGGAAGGAGTTGACCCGAA<br>GAAGCTGGATTCCCTGACCACAAGCTTTGGCTTTCTCTG<br>TGGGTGCCGCCACACTGGTGGATGAAGTTGGTGTGGA<br>TGTAAGCGAAACATGTGGCGGAAGATCTGGGCAAAGTC<br>TTTGGGGAGCGGTTTGGAGGTGGAAACCCAGAAGTGC<br>TGACACAGATGGTGTCCAAGGGCTTCCTAGGTCGTAA<br>ATCTGGGAAGGGCTTTTACATCTATCAGGAGGGTGTG<br>AAGAGGAAGGATTTGAATTCTGACATGGATAGTATTT<br>TAGCGAGTCTGAAGCTGCCTCCTAAGTCTGAAGTCTC<br>ATCAGACGAAGACATCCAGTTCCGCCTGGTGACAAGA<br>TTTGTGAATGAGGCAGTCATGTGCCTGCAAGAGGGGA |
|----|--------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |       |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |             | <p> TCTTGGCCACACCTGCAGAGGGAGACATCGGAGCCGT<br/> CTTTGGGCTTGGCTTCCCGCCTTGTCTGGGAGGGCCTT<br/> TCCGCTTTGTGGATCTGTATGGCGCCAGAAAGATAGT<br/> GGACCGGCTCAAGAAATATGAAGCTGCCTATGGAAAA<br/> CAGTTCACCCCATGCCAGCTGCTAGCTGACCATGCTA<br/> ACAGCCCTAACAAGAAGTTCTACCAGTGAGCAGGCCT<br/> CATGCCTCGCTCAGTCAGTGCCTAACCCAGCTGCC<br/> GGCAGTGCTGGTTCTCCAACAGAGTGGTGTCTAGATT<br/> TATCAGAGTAACGAGAAGACAACTCCGGCACTGGGT<br/> TTGCTCCCTGATTAAAGTGCCTTCAGCCAAGACCATCT<br/> CTCCCTCCTGGTGAAGTGTGACTTCGAATTAGTTTGCA<br/> CTTCCTGTTGGAAGGTAGAGCCCACTGCTCATTGTATA<br/> AGCCCCGAGGCCTAGAGTGGCAGCCAAGAGCCATCTG<br/> AAGCCACCTCTCTGCCTGTTCTCCCAAGAGGCCAGG<br/> GTGGCCAGGGGTGGTGAGGGCAGTTCTGCACCCAGCC<br/> AAACACATAACAATAAAAACCAAACTCTGTGTACAGCA<br/> TCTTTGCCCTTCTGGTTTAAACGCCTCCTTCAAAAAGC<br/> AATCTGGAAGAAAGCCCTGTGCTTTGGGGGAGTAAGA<br/> ATGTGTGTGCAGAATTCTAGGCAGCACCTTAGGGAGG<br/> GACTGGGATGAGAGAAAGTGGGACCTGGTGGGCTCA<br/> ACCACACACACCTGTCTGTGCAGATGCTTTGCCAGG<br/> CTTCTCACCACGGTGTACCGGGATATTAAACCTCTTTC<br/> CCCAGCCTGGA </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 15 | HADHB | NM_000183.3 | <p> ACTTGGACCTGAACCTTGCTCCGAGAGGGAGTCCTCG<br/> CGGACGTCAGCCAAGATTCCAGAATGACTATCTTGAC<br/> TTACCCCTTTAAAAATCTTCCCACTGCATCAAAATGGG<br/> CCCTCAGATTTTCCATAAGACCTCTGAGCTGTTCTCC<br/> CAGCTACGAGCTGCCCCAGCTGTCCAGACCAAAACGA<br/> AGAAGACGTTAGCCAAACCCAATATAAGGAATGTTGT<br/> GGTGGTGGATGGTGTTCGCACTCCATTTTTGCTGTCTG<br/> GCACTTCATATAAAGACCTGATGCCACATGATTTGGC<br/> TAGAGCAGCGCTTACGGGTTTGTTCATCGGACCAGT<br/> GTCCCTAAGGAAGTAGTTGATTATATCATCTTTGGTAC<br/> AGTTATTCAGGAAGTGAAAACAAGCAATGTGGCTAGA<br/> GAGGCTGCCCTTGGAGCTGGCTTCTCTGACAAGACTC<br/> CTGCTCACACTGTCACCATGGCTTGTATCTCTGCCAAC<br/> CAAGCCATGACCACAGGTGTTGGCTTGATTGCTTCTG<br/> GCCAGTGTGATGTGATCGTGGCAGGTGGTGTGAGTT<br/> GATGTCCGATGTCCCTATTCGTCCTCAAGGAAAATG<br/> AGAAAATGATGCTTGATCTCAATAAGGCCAAATCTA<br/> TGGGCCAGCGACTGTCTTTAATCTCTAAATTCCGATTT<br/> AATTTCTAGCACCTGAGCTCCCTGCGGTTTCTGAGTT<br/> CTCCACCAGTGAGACCATGGGCCACTCTGCAGACCGA<br/> CTGGCCGCTGCCTTTGCTGTTTCTCGGCTGGAACAGGA<br/> TGAATATGCACTGCGCTCTCACAGTCTAGCCAAGAAG<br/> GCACAGGATGAAGGACTCCTTTCTGATGTGGTACCCT<br/> TCAAAGTACCAGGAAAAGATACAGTTACCAAAGATA<br/> ATGGCATCCGTCTTCTCCTCACTGGAGCAGATGGCCAA<br/> ACTAAAACCTGCATTCATCAAGCCCTACGGCACAGTG<br/> ACAGCTGCAAATCTTCTTTCTTGACTGATGGTGCATC<br/> TGCAATGTTAATCATGGCGGAGGAAAAGGCTCTGGCC<br/> ATGGGTTATAAGCCGAAGGCATATTTGAGGGATTTTA<br/> TGTATGTGTCTCAGGATCCAAAAGATCAACTATTACTT<br/> GGACCAACATATGCTACTCCAAAAGTTCTAGAAAAGG<br/> CAGGATTGACCATGAATGATATTGATGCTTTTGAATTT<br/> CATGAAGCTTTCTCGGGTCAGATTTTGGCAAATTTTAA<br/> AGCCATGGATTCTGATTGGTTTGCAGAAAACCTACATG </p> |

|    |              |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |              |                | GGTAGAAAAACCAAGGTTGGATTGCCTCCTTTGGAGA<br>AGTTTAATAACTGGGGTGGATCTCTGTCCCTGGGACA<br>CCCATTGAGCCACTGGCTGCAGGTTGGTCATGGCT<br>GCTGCCAACAGATTACGGAAAGAAGGAGGCCAGTAT<br>GGCTTAGTGGCTGCGTGTGCAGCTGGAGGGCAGGGCC<br>ATGCTATGATAGTGAAGCTTATCCAAAATAATAGAT<br>CCAGAAGAAGTGACCTGAAGTTTCTGTGCAACACTCA<br>CACTAGGCAATGCCATTTCAATGCATTACTAAATGAC<br>ATTTGTAGTTCCTAGCTCCTCTTAGGAAAACAGTTCTT<br>GTGGCCTTCTATTAAATAGTTTGCACCTAAGCCTTGCC<br>AGTGTCTGTAGCTTTTCAATAATCAGTTTACTGCTCTT<br>TCAGGGATTTCTAAGCCACCAGAATCTCACATGAGAT<br>GTGTGGGTGGTTGTTTTTGGTCTCTGTTGTCACTAAAG<br>ACTAAATGAGGGTTTGCAGTTGGGAAAGAGGTCAACT<br>GAGATTTGGAATCATCTTTGTAATATTTGCAAATTAT<br>ACTTGTCTTATCTGTGTCTAAAGATGTGTTCTCTAT<br>AAAATACAAACCAACGTGCCTAATTAATTATGGAAAA<br>ATAATTCAGAATCTAAACACCACTGAAAACCTATAAA<br>AAATGTTTAGATACATAAATATGGTGGTCAGCGTTAA<br>TAAAGTGGAGAAATATTGGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 16 | <i>ECHS1</i> | NM_004092.4    | GGGCGAGGAGTCCAGAGAGCCATGGCCGCCCTGCGTG<br>TCCTGCTGTCTGCGTCCGCGGCCCGCTGAGGCCCCCG<br>GTTTCGCTGTCCCGCCTGGCGTCCCTTCGCCTCGGGTGC<br>TAACTTTGAGTACATCATCGCAGAAAAAAGAGGGAAG<br>AATAACACCGTGGGGTTGATCCAACCTGAACCGCCCCA<br>AGGCCCTCAATGCACCTTTCGATGGCCTGATTGACGA<br>GCTCAACCAGGCCCTGAAGACCTTCGAGGAGGACCCG<br>GCCGTGGGGGCCATTGTCTCACCGGCGGGGATAAGG<br>CCTTTCAGCTGGAGCTGATATCAAGGAAATGCAGAA<br>CCTGAGTTTCCAGGACTGTTACTCCAGCAAGTTCTTGA<br>AGCACTGGGACCACCTCACCCAGGTCAAGAAGCCAGT<br>CATCGCTGCTGTCAATGGCTATGCCTTTGGCGGGGGCT<br>GTGAGCTTGCCATGATGTGTGATATCATCTATGCCGGT<br>GAGAAGGCCCAGTTTGCACAGCCGGAGATCTTAATAG<br>GAACCATCCCAGGTGCGGGCGGCACCCAGAGACTCAC<br>CCGTGCTGTTGGGAAGTCGCTGGCGATGGAGATGGTC<br>CTCACTGGTGACCGGATCTCAGCCCAGGACGCCAAGC<br>AAGCAGGTCTTGTGAGCAAGATTTGTCTCTGTTGAGAC<br>ACTGGTGAAGAAGCCATCCAGTGTGCAGAAAAAATT<br>GCCAGCAATTCTAAAATTGTAGTAGCGATGGCCAAAG<br>AATCAGTGAATGCAGCTTTTGAAATGACATTAACAGA<br>AGGAAGTAAGTTGGAGAAGAACTCTTTTATTCAACC<br>TTTGCCACTGATGACCGGAAAGAAGGGATGACCGCGT<br>TTGTGGAAAAGAGAAAAGGCCAACTTCAAAGACCAGT<br>GAGAACCAGCTGCCCCTGCTTCACACCTCTGCTTGGA<br>GAGGACAAGTGCAGCCTGTCAGTTTTAGAAGCAAGTA<br>AATCATCCTCTTTTCAAGAGCAGTGTCCGTGGTGTGCA<br>GTTCTCTCCAATTGCTGCGTGGTCGTGGCCCGACCTC<br>TCACGGCATGACAGCCTTCGTACCCAGCCTGTGAGG<br>GTCCTGACTGGAGCACCTTCTAAATCTAAGATTCTGCT<br>GAGGAGCCCCCGCTGGTCCCTCTGGGCATGCTGTGCT<br>CGGACGGAAAGCGGGGCCTGCGGGTCCTTGTGTCCCT<br>GCCGCTGAAGAATGGGGCTGCTCTGAGGGAAACGCTG<br>TCTGCTGCCTTCATACAGATGCTGATTAAAGTGATAGC<br>GATTCAGATTA |
| 17 | <i>HADH</i>  | NM_001184705.2 | CGTGTATACCCGCTCAACGCTGGGACGTTACAGCCAG<br>GGCCAATGGGCAGAGCGGGACTCGAGGCCCGCCCCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|    |       |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |             | <p>GCCTTGTGGCGTCACGGGGACGCCGGGGGCGCGCGGG<br/> CTGCAGGGCCGCGTAGGTCCCCGCCCCCAGAGTCTGG<br/> CTTTCCGCGGCTGCCCGCCTCGCGCGTCTTCCCTGCCC<br/> GGGTCTCCTCGCTGTCGCCGCCGCTGCCACACCATGG<br/> CCTTCGTCACCAGGCAGTTCATGCGTTCGGTGTCTCC<br/> TCGTCCACCGCCTCGGCCTCGGCCAAGAAGATAATCG<br/> TCAAGCACGTGACGGTCATCGGCGGCGGGCTGATGGG<br/> CGCCGGCATTGCCCAGGTTGCTGCAGCAACTGGTCAC<br/> ACAGTAGTGTTGGTAGACCAGACAGAGGACATCCTGG<br/> CAAAATCCAAAAAGGGAATTGAGGAAAGCCTTAGGA<br/> AAGTGGCAAAGAAGAAGTTTGCAGAAAACCTAAGG<br/> CCGGCGATGAATTTGTGGAGAAGACCTGAGCACCAT<br/> AGCGACCAGCACGGATGCAGCCTCCGTTGTCCACAGC<br/> ACAGACTTGGTGGTGGGAAGCCATCGTGGAGAATCTGA<br/> AGGTGAAAAACGAGCTCTTCAAAAGGCTGGACAAGTT<br/> TGCTGCTGAACATAACAATCTTTGCCAGCAACACTTCCT<br/> CCTTGACAGATTACAAGCATAGCTAATGCCACCACCAG<br/> ACAAGACCGATTTCGCTGGCCTCCATTTCTTCAACCCAG<br/> TGCCTGTCATGAACTTGTGGAGGTCATTAAACACC<br/> AATGACCAGCCAGAAGACATTTGAATCTTTGGTAGAC<br/> TTAGCAAAGCCCTAGGAAAGCATCCTGTTTCTTGCA<br/> AGGACACTCCTGGGTTTATTGTGAACCGCCTCCTGGTT<br/> CCATACCTCATGGAAGCAATCAGGCTGTATGAACGAG<br/> ACTTCCAAACGTGTGGTGATTCTAACTCGGGTTTGGGC<br/> TTTTCTTTAAAGGTGACGCATCCAAAGAAGACATTG<br/> ACACTGCTATGAAATTAGGAGCCGGTTACCCCATGGG<br/> CCCATTGAGCTTCTAGATTATGTCGGACTGGATACTA<br/> CGAAGTTCATCGTGGATGGGTGGCATGAAATGGATGC<br/> AGAGAACCCATTACATCAGCCCAGCCCATCCTTAAAT<br/> AAGCTGGTAGCAGAGAACAAGTTCGGCAAGAAGACT<br/> GGAGAAGGATTTTACAAATACAAGTGATGTGCAGCTT<br/> CTCCGGCTCTGAGAAGAACACCTGAGAGCGCTTTCCA<br/> GCCAGTGCCCCGAGTGCCTGTGGGAATGCTCTTTGGT<br/> CAGACATTCCCTCACACAGTACAGTTTAATAAATGTG<br/> CATTTTGATTGTAATCTATCGAAGTGATTATTACACCA<br/> GTTACAGCAGTAATAGATTCTCCATTAAGAAATAATT<br/> CCCTTTTTTAGTCTGTTCATTTCTGTGTATTTCTAAAC<br/> AGCTTTACACCCTTGGTGCCTTGGAGCAAACATGTTTT<br/> TTGAACCTTGTCATTTTTGTGAAGAATTGCCTAGATTCT<br/> CTTCTCTCATCAACGGGAAAGTACTTCCTCTGAGAGTG<br/> CGAGTGCACCATGCTCACTGTTGCTGCGTGGGAGAGT<br/> CACAAGCCACTGGCAAGCAAGTGGTATAGTCTGTGAA<br/> GCACTGCAGCGAGCAGCACCTGGATCTTGCCCTTTATA<br/> AGAACATTTTACTACCTGCAGCTTTGAGTCTTGCCCTA<br/> CATTTTGGGCATGACATAAGATGTGTCTTTATTACAGCT<br/> CGTCGTGAAGATGCTGCTGCTGAATGGGTGAGCATAT<br/> CTCTGTTTGCATGGTTTGCAGGAGGTGCGTTTTTCATGG<br/> TCATTGAGTTCCACAGATCTGAATGATTACTGTCTGTC<br/> TGTGTCTTTTTTCCATGAGAAATCACTGTTGCAAATTG<br/> CCTATAAATTGACTCTACTAAAATAACAATGTTTCAGT<br/> CTGAAAATTTGAATTGAAAAAATGTATAATATAAAA<br/> TTGTAATACACTCAAATGATTATAAAAGTAAAAGTTG<br/> GTAATTTAGGCAGAAGCTAAAAA</p> |
| 18 | ACAA2 | NM_006111.3 | <p>AGCGTCCCCACACCACAGACCCGCGCCGCCGACGAC<br/> CCAGCAGCCGCCATGGCTCTGCTCCGAGGTGTGTTTGT<br/> AGTTGCTGCTAAGCGAACGCCCTTTGGAGCTTACGGA<br/> GGCCTTCTGAAAGACTTCACTGCTACTGACTTGTCTGA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>           ATTTGCTGCCAAGGCTGCCTTGTCTGCTGGCAAAGTCT<br/>           CACCTGAAACAGTTGACAGTGTGATTATGGGCAATGT<br/>           CCTGCAGAGTTCTTCAGATGCTATATATTTGGCAAGGC<br/>           ATGTTGGTTTTCGTGTGGGAATCCCAAAGGAGACCCC<br/>           AGCTCTCACGATTAATAGGCTCTGTGGTTCTGGTTTTTC<br/>           AGTCCATTGTGAATGGATGTCAGGAAATTTGTGTAA<br/>           AGAAGCTGAAGTTGTTTTATGTGGAGGAACCGAAAGC<br/>           ATGAGCCAAGCTCCCTACTGTGTGAGAAATGTGCGTT<br/>           TTGGAACCAAGCTTGGATCAGATATCAAGCTGGAAGA<br/>           TTCTTTATGGGTATCATTAAACAGATCAGCATGTCCAGC<br/>           TCCCCATGGCAATGACTGCAGAGAATCTTGCTGTAAA<br/>           ACACAAAATAAGCAGAGAAGAATGTGACAAATATGC<br/>           CCTGCAGTCACAGCAGAGATGGAAAGCTGCTAATGAT<br/>           GCTGGCTACTTTAATGATGAAATGGCACCAATTGAAG<br/>           TGAAGACAAAGAAAGGAAAACAGACAATGCAGGTAG<br/>           ACGAGCATGCTCGGCCCCAAACCACCTGGAACAGTT<br/>           ACAGAACTTCCTCCAGTATTCAAGAAAGATGGAAC<br/>           GTTACTGCAGGGAATGCATCGGGTGTAGCTGATGGTG<br/>           CTGGAGCTGTTATCATAGCTAGTGAAGATGCTGTAA<br/>           GAAACATAACTTCACACCACTGGCAAGAATTGTGGGC<br/>           TACTTTGTATCTGGATGTGATCCCTCTATCATGGGTAT<br/>           TGGTCCTGTCCCTGCTATCAGTGGGGCACTGAAGAAA<br/>           GCAGGACTGAGTCTTAAGGACATGGATTTGGTAGAGG<br/>           TGAATGAAGCTTTTGCTCCCCAGTACTTGGCTGTTGAG<br/>           AGGAGTTTGGATCTTGACATAAGTAAAACCAATGTGA<br/>           ATGGAGGAGCCATTGCTTTGGGTCACCCACTGGGAGG<br/>           ATCTGGATCAAGAATTACTGCACACCTGGTTCACGAA<br/>           TTAAGGCGTCGAGGTGGAAAATATGCCGTTGGATCAG<br/>           CTTGCATTGGAGGTGGCCAAGGTATTGCTGTGCATCATT<br/>           CAGAGCACAGCCTGAAGAGACCAGTGAGCTCACTGTG<br/>           ACCCATCCTTACTCTACTTGGCCAGGCCACAGTAAAA<br/>           CAAGTGACCTTCAGAGCAGCTGCCACAACCTGGCCATG<br/>           CCCTGCCATTGAAACAGTGATTAAGTTTGATCAAGCC<br/>           ATGGTGACACAAAATGCATTGATCATGAATAGGAGC<br/>           CCATGCTAGAAGTACATTCTCTCAGATTTGAACCAGT<br/>           GAAATATGATGTATTTCTGAGCTAAAACCTCAACTATA<br/>           GAAGACATTAAAAGAAATCGTATTCTTGCCAAGTAAC<br/>           CACCACTTCTGCCTTAGATAATATGATTATAAGGAAA<br/>           TCAAATAAATGTTGCCTTAACCTCAGTTAATATTTTCC<br/>           TGTCATTTATATTTTTAAAAATTTTAAATTGTGATAAG<br/>           ATACACATTACATAAACTTTACCATCTTAACCCTTTTT<br/>           TAGCGTACAATTCAGTGGTATTAAGTACATTCACATTT<br/>           TTATACAAACATCCCCACTTTTTATCAACAGAACTTTT<br/>           TCAGTCACCACACATGGAAACAATAACTCCTGATTCT<br/>           CCCATCCCCCATCCCCTGACAACCACAGTGTATTTTG<br/>           TTTCTATAAATTTGATGACTCGAGGTACCTCATAAGTG<br/>           AAATTATAAATATCTGTCCTTTCGTGACTGGCTTATTT<br/>           TACTTTACTTTATATAATGTTCTCAAGATTCATCCACC<br/>           TTATGGTGTAGCATGTGTCAGAATTTCTTCTTTTTTAA<br/>           AGGCTGAATAATATTCTGCTGTGTGTATAAACCTTACT<br/>           TCCTTCTTCCCAGCTTAAAGGCCATCTTTCATCCTTTAT<br/>           TTTCTCCCTTTAAAAATGCCCCACAACACTTCCATTGC<br/>           TTTATTTGTCTGTTCTAAGACTGGATATCTAGTAGGGC<br/>           AAGGCCCTATTCTTGTTAACTTCATCAAAGAGCCACTG<br/>           GAAATTTTAATTAAGATTAAATTGAATTTATGGGTTAT<br/>           ACATTTATTGGGGGGAAATTTTTTTTTTTTTTTTGAGA<br/>           CAGAGTCTCGCTCTGTCTCCAGGCTGGAGTGCAGTG         </p> |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |              |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|--------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |              |             | <p>GCGCGATCTCAGCTTACTGCAAGCTCCGCCTCCTGGGT<br/> TCATGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCCAGTAGCTGG<br/> GACTACAGGCGCCTGCCACTACGCCCGGCTAATTTTTT<br/> GTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCGTGTTAGCCA<br/> GGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCACCCGCC<br/> TCGGCCTCCCAAAGAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGA<br/> GCCACTGCACCCGGCCTTTTTTTTTTTTTTTTGAGATAG<br/> CATCTTGCTCTGTCACCCAGGCAGAATTGCAGTGGCA<br/> CAGTCATGGCTCACTGAATAATAGATGTTAAATAATA<br/> CTAGATGTTAAATAATAGTATCATAAGTACCTACACT<br/> GTTTCCTCAACCCTTTGCTTATATGGTTTCCTTCATTG<br/> ATTAAAAAGCTGAAGTGGCACATACATCCCCCTTTCT<br/> GTCATAGAGAGGCAGATGACAAGCGGCCTACCCACG<br/> GTTTGGGATAATGGACTAGTGGCAACAGGCAAGTCCA<br/> GCTTTTATTGTTGGGATCCTTACTGAGAAGCAGCAGG<br/> CTTCCTCTACTGTCATAAAAATATTA AAAAAGTAAGAG<br/> CCCTGTATAATTTCTCATAATAAAACAATGTTTTGCAG<br/> AACA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 19 | <i>ACAT1</i> | NM_000019.3 | <p>GGCCGCTAGGGGTGCGGGGTTGGGGAGGAGGCCGCT<br/> AGTCTACGCCTGTGGAGCCGATACTCAGCCCTCTGCG<br/> ACCATGGCTGTGCTGGCGGCACCTTCTGCGCAGCGGCG<br/> CCCGCAGCCGCAGCCCCCTGCTCCGGAGGCTGGTGCA<br/> GGAAATAAGATATGTGGAACGGAGTTATGTATCAAAA<br/> CCCACTTTGAAGGAAGTGGTCATAGTAAGTGCTACAA<br/> GAACACCCATTGGATCTTTTTTAGGCAGCCTTTCCTTG<br/> CTGCCAGCCACTAAGCTTGGTTCCATTGCAATTCAGG<br/> GAGCCATTGAAAAGGCAGGGATTCCAAAAGAAGAAG<br/> TGAAAGAAGCATAACATGGGTAATGTTCTACAAGGAGG<br/> TGAAGGACAAGCTCCTACAAGGCAGGCAGTATTGGGT<br/> GCAGGCTTACCTATTTCTACTCCATGTACCACCATAAA<br/> CAAAGTTTGTGCTTCAGGAATGAAAGCCATCATGATG<br/> GCCTCTCAAAGTCTTATGTGTGGACATCAGGATGTGA<br/> TGGTGGCAGGTGGGATGGAGAGCATGTCCAATGTTCC<br/> ATATGTAATGAACAGAGGATCAACACCATATGGTGGG<br/> GTAAAGCTTGAAGATTTGATTGTAAAAGACGGGCTAA<br/> CTGATGTCTACAATAAAATTCATATGGGCAGCTGTGC<br/> TGAGAATACAGCAAAGAAGCTGAATATTGCACGAAAT<br/> GAACAGGACGCTTATGCTATTAATTCTTATACCAGAA<br/> GTAAAGCAGCATGGGAAGCTGGGAAATTTGGAAATG<br/> AAGTTATTCCTGTCACAGTTACAGTAAAAGGTCAACC<br/> AGATGTAGTGGTGAAAGAAGATGAAGAATATAAACG<br/> TGTTGATTTTAGCAAAGTTCCAAAGCTGAAGACAGTT<br/> TTCCAGAAAGAAAATGGCACAGTAACAGCTGCCAATG<br/> CCAGTACACTGAATGATGGAGCAGCTGCTCTGGTTCT<br/> CATGACGGCAGATGCAGCGAAGAGGCTCAATGTTACA<br/> CCACTGGCAAGAATAGTAGCATTTGCTGACGCTGCTG<br/> TAGAACCTATTGATTTTCCAATTGCTCCTGTATATGCT<br/> GCATCTATGGTTCTTAAAGATGTGGGATTGAAAAAAG<br/> AAGATATTGCAATGTGGGAAGTAAATGAAGCCTTTAG<br/> TCTGGTTGTACTAGCAAACATTAAATGTTGGAGATT<br/> GATCCCCAAAAAGTGAATATCAATGGAGGAGCTGTTT<br/> CTCTGGGACATCCAATTGGGATGTCTGGAGCCAGGAT<br/> TGTTGGTCATTTGACTCATGCCTGAAGCAAGGAGAA<br/> TACGGTCTTGCCAGTATTTGCAATGGAGGAGGAGGTG<br/> CTTCTGCCATGCTAATTCAGAAGCTGTAGACAACCTCT<br/> GCTATTTAAGGAGACAACCCTATGTGACCAGAAGGCC<br/> TGCTGTAATCAGTGTGACTACTGTGGGTCAGCTTATAT</p> |

|    |       |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |             | <p>TCAGATAAGCTGTTTCATTTTTTATTATTTTCTATGTTA<br/> ACTTTTAAAAATCAAAATGATGAAATCCCAAAACATT<br/> TTGAAATTAAAAATAAATTTCTTCTTCTGCTTTTTTCTT<br/> GGTAACCTTGAAAAGTTTGATACATTTTTTGCAATTCTGA<br/> GTCTATACTTATCGAAATATGGTAGAAATACCAATGT<br/> GTAATATTAGTGACTTACATAAGTAGCTAGAAGTTTC<br/> CATTTGTGAGAACACATTTATATTTTTGAGGATTGTTA<br/> AAGGTCAAGTGAATGCTCTTTATAGGTAATTTACATTT<br/> AGTAAATTACGGTAAATTAAATTACTTCTCTTTACAGT<br/> AAGAGTTGGCTATTCTGGACAACTAGCAGTGCTTCA<br/> TATAATCACTCAAACCACAGTGTGTGCAGCAGTACTA<br/> GAAACAAGACAGAAGCCCATGTCCTCAGGGTCTAGAG<br/> TGGGGGCAATTTCTTATAACCTCAACATTCAGGGTTG<br/> GGGGAGGTCAAGCAGAAAACCTGGAGTTTGGGCTCT<br/> GAATTACTATAGCAGCATAGAGAGTGGGAAGGGAGG<br/> TAGAACTGATATGCTGAATGGATATATAAAAAAGGG<br/> AACAGATCACCATTCCAATACACGACAATGCCTGTT<br/> CTTAAGCAGGACAGACTGTAACAGAAGTATCTCGCAT<br/> TGCATTTTATCTGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 20 | ACADL | NM_001608.4 | <p>GTATTCCTCGCGACCAGCCTGTGGCGTGTTGGGGC<br/> TCCGGAAGGGCGCGCGGAGCGCTTTTTTGGGAGGAC<br/> ACCACAGGTGGACGCCTCAGCTGATCGTCCTCCCTCC<br/> CGGGGACCCTGCCCCGAGTCGCCGAGTAGCCGCAGAG<br/> TCGCCTCCGTGCCCCGCCGCCCTGTGTTTCGGACAT<br/> GGCCGCACGCCTTCTCCGAGGGTCCCTACGCGTCCTG<br/> GGCGGCCACCGTGCGCCGCGCCAGCTGCCCGCCGCGC<br/> GATGTTCTCATTCCGGAGGGGAAGAAGTCTAGAAAC<br/> TCCTTCTGCTAAAAATTAACAGATATAGGAATTCTGA<br/> AGAATCTTTTCTCCAGAGCATGACATTTTCCGAAAAA<br/> GTGTAAGGAAGTTTTTCCAAGAAGAAGTGATTCTCTCA<br/> TCACTCAGAATGGGAGAAAGCTGGAGAAGTAAGTAG<br/> GGAGGTTTGGGAAAAAGCTGGAAAAACAAGGACTGCT<br/> TGGTGTCAATATTGCAGAGCATCTTGGTGGAATTGGA<br/> GGGGATCTGTACTCCGCAGCTATTGTCTGGGAGGAGC<br/> AAGCTTATTCAAATTGTTCAAGGCCAGGTTTTAGTATT<br/> CATTCAGGTATTGTCATGTCCTATATTACAAACCATGG<br/> CTCAGAAGAACAGATTAAGCACTTTATTCCCAGATG<br/> ACTGCAGGCAAATGTATTGGTGCAATAGCAATGACAG<br/> AGCCTGGAGCTGGAAGTGACTTACAGGGAATAAAAA<br/> CAAATGCTAAAAAGGATGGAAGTGACTGGATTCTCAA<br/> TGGAAGCAAGGTGTTTCATCAGTAATGGGTCATTAAAGT<br/> GATGTTGTGATTGTAGTTGCGGTCACAAATCATGAAG<br/> CTCCCTCCCCTGCCCATGGTATTAGCCTTTTTCTGGTG<br/> GAAAATGGAATGAAAGGATTTATCAAGGGACGAAAG<br/> CTACATAAAATGGGATTAAAAGCCCAGGATACCGCAG<br/> AACTATTCTTTGAAGATATACGGTTGCCAGCTAGTGCC<br/> CTACTTGGAGAAGAGAATAAAGGCTTCTATTACATCA<br/> TGAAAGAGCTTCCACAGGAAAGGCTGTTAATTGCTGA<br/> TGTGGCAATTTACAGCTAGTGAATTCATGTTTGAAGAA<br/> ACCAGGAACTATGTTAAACAAAGAAAAGCTTTTGGCA<br/> AAACAGTTGCTCACCTACAGACAGTGCAACATAAATT<br/> AGCAGAATTAAAAACACATATATGTGTAACCCGAGCA<br/> TTTGTGGACAACTGTCTCCAGCTGCATGAAGCGAAAC<br/> GTTTGGACTCCGCCACTGCTTGCATGGCGAAATATTG<br/> GGCATCTGAGTTACAAAATAGTGTAGCTTACGACTGT<br/> GTACAGCTCCATGGAGGTTGGGGATACATGTGGGAGT<br/> ACCCAATTGCAAAAGCTTATGTGGATGCCAGAGTTCA</p> |

|    |       |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |             | GCCAATCTATGGTGGTACAAATGAAATAATGAAGGAG<br>CTGATTGCAAGAGAGATTGTCCTTTGACAAGTAGACAT<br>CTGCCACATCCTGGAGTCCTATTACAGCTAATCTCGT<br>TTAAATCTGCTCAAGATAAAATGTAACCTGGAAAGC<br>GAGGAAACACTAAACATGTTTTTACCTGCTCTCTCTAT<br>AGAGAAGGAAATAAAATATAAATATAAGATTAACAC<br>AGTGGAAGGACAAATCTTTGAAGCCAAAATTCTAGTT<br>TTCCAATATAAGGTTTAACTTACAGTTTTTTATGTAGC<br>CAAAGGTAAACGGTTTTTCTGAATCTTGCCTAGGTGTTT<br>CATTTATCTCTAAAATTCTAAAAAGCATAAATCATTCA<br>AATCTTCAAACCAAGGCAGAAATAATTTTATGTCGCT<br>ATAGTATAAAAAACATTAATAAGATAGCACATTGACTT<br>TAAAGGGAAAAGTAAATATAACTTAGCATGTAAACT<br>CATTTCCGGCTACCATTTGCTCCAAATTCCCTAGAACAG<br>TGGTTTTTACCCTGTACTCCAACCCCGTTTTTAAGCA<br>ATGGAACCTCTTCTTCAAACAAAAGCTTATGCAGAAC<br>ATCTCTGTGAAACGCTGCTGAGTGAGAACTGCTTTCAT<br>TGAAGCTGGAAGCCATCATACCTTACTGCCTTGAAAC<br>CCCTAGGACTCAGCTAAGTATTTGCCTAACCCCTGACC<br>AGGGAATGCCTTGGTTCTGTCAATTGCTGACATCTGA<br>GAACACAGAATAATCCATCATTTTTTAATTTCAAGATAT<br>TGGTACATTTTATAGGTATCAAAGCAATGGCTTTTCTT<br>TTGCAACAGTTAATGTATTTATTAACCTAATAATTACT<br>TTATGTCTTCTATAAACCAGGCTGTTAATACAATGATG<br>ACAAACAAAACCTGGCAAGATCACTAAAAAATAAGTG<br>AATAAACAAATAAGTAGTAAATAAGGTAAGAAGTA<br>AATATGTAAAAGAGATAATTTCAAGCATAAGTGCAAT<br>GTAAATAATAAAGTAAGCATTTAAAATTCAAAAGTGA<br>GGAAATGACATTTGATTTAAGACTTAAAAGTAATTAC<br>AAAAAATAAACCATTAATTTAAAGTA |
| 21 | ACAD9 | NM_014049.5 | ATCAGACGTGTGTGTGTCCCTGCGGCGCTAAGAAGGG<br>GAGACTGAGGCTGAGGCTGGGGAACATCGGGCAGCA<br>TGAGCGGCTGCGGGCTCTTCTGCGCACCACGGCTGC<br>GGCTCGTGCTGCGGGGTCTGGTGGTCTCTACCGCG<br>AACCGGCGGCTACTGCGCACCAGCCCGCCTGTACGAG<br>CTTTCGCCAAAGAGCTTTTCCTAGGCAAAATCAAGAA<br>GAAAGAAGTTTTCCCATTTCCAGAAGTTAGCCAAGAT<br>GAACTTAATGAAATCAATCAGTTCTTGGGACCCGTGG<br>AAAAAATTTCTTCACTGAAGAGGTGGACTCCCGAAAAAT<br>TGACCAGGAAGGGAAAAATCCCAGATGAAACTTTGGA<br>GAAATTGAAGAGCCTAGGGCTTTTTGGGCTGCAAGTC<br>CCAGAAGAATATGGTGGCCTGGGCTTCTCCAACACCA<br>TGTACTCAAGACTAGGGGAGATCATCAGCATGGATGG<br>GTCCATCACTGTGACCCTGGCAGCGCACCAGGCTATT<br>GGCCTCAAGGGGATCATCTTGGCTGGCACTGAGGAGC<br>AGAAAGCCAAATACTTGCCATAAAGTGGCGTCCGGGGA<br>GCACATTGCAGCCTTCTGCCTCACGGAGCCAGCCAGT<br>GGGAGCGATGCAGCCTCAATCCGGAGCAGAGCCACA<br>CTAAGTGAAGACAAGAAGCACTACATCCTCAATGGCT<br>CCAAGGTCTGGATTACTAATGGAGGACTGGCCAATAT<br>TTTTACTGTGTTTGCAAAGACTGAGGTCGTTGATTCTG<br>ATGGATCAGTGAAAGACAAAATCACAGCATTATAGT<br>AGAAAGAGACTTTGGTGGAGTCACTAATGGGAAACCC<br>GAAGATAAATTAGGCATTTCGGGGCTCCAACACTTGTG<br>AAGTCCATTTTGAAAACACCAAGATACCTGTGAAAAA<br>CATCCTTGGAGAGGTTCGGAGATGGGTTTAAGGTGGCC<br>ATGAACATCCTCAACAGCGGCCGGTTCAGCATGGGCA                                                                                                                            |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | GCGTCGTGGCTGGGCTGCTCAAGAGATTGATTGAAAT<br>GACTGCTGAGTACGCCTGCACAAGGAAACAGTTTAAC<br>AAGAGGCTCAGTGAATTTGGATTGATTCAGGAGAAAT<br>TTGCACTGATGGCTCAGAAGGCTTACGTCATGGAGAG<br>TATGACCTACCTCACAGCAGGGATGCTGGACCAACCT<br>GGCTTTCCCGACTGCTCCATCGAGGCAGCCATGGTGA<br>AGGTGTTTCACTCCGAGGCGCCTGGCAGTGTGTGAG<br>TGAGGCGCTGCAGATCCTCGGGGGCTTGGGCTACACA<br>AGGGACTATCCGTACGAGCGCATACTGCGTGACACCC<br>GCATCCTCCTCATCTTCGAGGGAACCAATGAGATTCTC<br>CGGATGTACATCGCCCTGACGGGTCTGCAGCATGCCG<br>GCCGCATCCTGACTACCAGGATCCATGAGCTTAAACA<br>GGCCAAAGTGAGCACAGTCATGGATACCGTTGGCCGG<br>AGGCTTCGGGACTCCCTGGGCGGAAGTGTGGACCTGG<br>GGCTGACAGGCAACCATGGAGTTGTGCACCCCAGTCT<br>TGCGGACAGTGCCAACAAGTTTGAGGAGAACACCTAC<br>TGCTTCGGCCGGACCGTGGAGACACTGCTGCTCCGCT<br>TTGGCAAGACCATCATGGAGGAGCAGCTGGTACTGAA<br>GCGGGTGGCCAACATCCTCATCAACCTGTATGGCATG<br>ACGGCCGTGCTGTGCGGGGCCAGCCGCTCCATCCGCA<br>TTGGGCTCCGCAACCACGACCACGAGGTTCTCTTGGC<br>CAACACCTTCTGCGTGGAAGCTTACTTGCAGAATCTCT<br>TCAGCCTCTCTCAGCTGGACAAGTATGCTCCAGAAAA<br>CCTAGATGAGCAGATTAAGAAAGTGTCCCAGCAGATC<br>CTTGAGAAGCGAGCCTATATCTGTGCCACCCCTCTGG<br>ACAGGACATGCTGAGGCAGGGGACAGTGTCCCTGCT<br>ACCGCCCGCCCTACCCATGGCCCGTTGCTGGATGAC<br>TGTTACTCTTTTTTTCAGAAGGTGTTGGGATTATCACAG<br>GTTAAGCCTTTTGTTCCTCCGCTCTGCACCTGAAGGGTTG<br>TCGCCTGGCCTGGGAGAGCCTCTTCCAGGTTTTGACCT<br>GCAGGCAGTGCTCTCTAACAGGACCATCACAGCTTCT<br>GAACTGAGCCGGAGAGAGAGAATGGAATTGCTGACC<br>CCTGGAAGTGGCGGGTATTCTGGTCATTGAGGAGACA<br>CCATAGTGGAAGTGGGGCTTATGCTGCTGCCTCCAG<br>GGTGTGAGGTGGGTGGGGACCTGTGTGAGGTGTGGAT<br>AGCCATTTCTGCTCAACCACACATTCTCTAAGAAACA<br>GCTTGAAAGCTCTGTCTGGGTCATTCAATTTAACTAGA<br>AGCAGAGGCACTTAAAACATGTACCAGGAACCATTTA<br>ACAAGAATATAAAATGTCACAATCTGTGTACTGTTA |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Таблица 4. Белки, вовлеченные в цикл окисления жирных кислот.

| SEQ ID NO | Белок                                                              | Номер доступа | Аминокислотная последовательность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22        | Ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD) | P49748        | MQAARMAASLGRQLRLGGSSRLTALLGQPRPGPARRPY<br>AGGAAQLALDKSDSHPSDALTRKKPAKESKSFVGMFKG<br>QLTTDQVFPYPSVLNEEQTQFLKELVEPVSRFFEEVNDPAK<br>NDALEMVEETTQWQLKELGAFGLQVPSELGGVGLCNTQY<br>ARLVEIVGMHDLGVGITLGAHQSIGFKGILLFGTKAQKEY<br>LPKLASGETVAAFCLTEPSSGSDAASIRTSAPVSPCGKYITL<br>NGSKLWISNGGLADIFTVFAKTPVTDPATGAVKEKITAFVV<br>ERGFGGITHGPPEKKMGIKASNTAEVFFDGVVRVPSENVLGE<br>VGSQFKVAMHILNNGRFGMAAALAGTMRGIIAKAVDHAT<br>NRTQFGEKIHNFGLIQEKLARMVMLQYVTESMAYMVSAN<br>MDQGATDFQIEAAISKIFGSEAAWKVTDECIQIMGGMGFM<br>KEPGVERVLRDLRIFRIFEGTNDILRLFVALQGCMDKGKELS |

|    |                                                                                       |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                       |        | GLGSALKNPFGNAGLLLGEAGKQLRRRAGLGSGLSLSGLV<br>HPELSRSGELAVRALEQFATVVEAKLIKHKKGIVNEQFLLQ<br>RLADGAIDLAMVVVLSRASRLSEGHPTAQHEKMLCDTW<br>CIEAAARIREGMAALQSDPWQQELYRNFKSISKALVERGGV<br>VTSNPLGF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 23 | Ацил-КоА-<br>дегидрогеназа<br>среднецепочечных<br>жирных кислот<br>(MCAD)             | P11310 | MAAGFGRCCRVLRSISRFWRSQHTKANRQREPGLGFSFEF<br>TEQQKEFQATARKFAREEIIPVAAEYDKTGEYPVPLIRRAW<br>ELGLMNTHIPENCGGLGLGTFDACLISEELAYGCTGVQTAIE<br>GNSLGQMPIIIAGNDQQKKKYLGRMTEEPLMCAYCVTEPG<br>AGSDVAGIKTKAEKKGDEYIINGQKMWITNGGKANWYFLL<br>ARSDPDPKAPANKAFTGFIVEADTPGIQIGRKELNMGQRCS<br>DTRGIVFEDVKVPKENVLIGDGAGFKVAMGAFDKTRPVVA<br>AGAVGLAQRALDEATKYALERKTFGKLLVEHQAISFMLAE<br>MAMKVELARMSYQRAAWEVDSGRRNTYYASIAKAFAGDI<br>ANQLATDAVQILGGNGFNTEYPVEKLMRDAKIYQIYEGTS<br>QIQLIVAREHIDKYKN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 24 | Ацил-КоА-<br>дегидрогеназа<br>короткоцепочечных<br>жирных кислот<br>(SCAD)            | P16219 | MAAALLARASGPARRALCPRAWRLHTIYQSVELPETHQM<br>LLQTCRDFAEKELFPAAQVDKEHLFPAAQVKMGGLGLL<br>AMDVPEELGGAGLDYLAIAAMEEISRGCASTGVMISVNN<br>SLYLGPILKFGSKEQKQAWVTPFTSGDKIGCFALSEPGNGSD<br>AGAASTTARAEGDSWVLNGTKAWITNAWEASAAVVFAS<br>DRALQNKGISAFVPMPTPGLTLGKKEDKLGRGSSTANLIF<br>EDCRIPKDSILGEPGMGFKIAMQTLDMGRIGIASQALGIAQT<br>ALDCAVNYAENRMAFGAPLTKLQVIQFKLADMALALESAR<br>LLTWRAAMLKDNKKPFIKEAAMAKLAASEAATAISHQAIQI<br>LGGMGYVTEMPAERHYRDARITEIYEGTSEIQRLVIAGHLL<br>RSYRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 25 | Митохондриальный<br>трифункциональный<br>белок, альфа-<br>субъединица (МТР $\alpha$ ) | P40939 | MVACRAIGILSRFSAFRILRSRGYICRNFTGSSALLTRTHINY<br>GVKGDVAVVRINSPNSKVNTLSKELHSEFSEVMNEIWASD<br>QIRSAVLISSKPGCFIAGADINMLAACKTLQEVTLQSQEAQR<br>IVEKLEKSTKPIVAAINGSCLGGGLEVAISCQYRIATKDRKT<br>VLGTPEVLLGALPGAGGTQRLPKMVGVPAALDMMMLTGRSI<br>RADRAKKMGLVDQLVEPLGPGLKPPEERTIEYLEEVAITFA<br>KGLADKKISPKRDKGLVEKLTAYAMTIPFVRQQVYKKVEE<br>KVRKQTKGLYPAPLKIIDVVKTGIEQGS DAGYLCESQKFGE<br>LVMTKESKALMGLYHGQVLCKKNKFGAPQKDVKHLAILG<br>AGLMGAGIAQVSVDKGLKTILKDATLTALDRGQQQVFKGL<br>NDKVKKKALTSFERDSIFSNTLGQLDYQGFEKADMVIEAVF<br>EDLSLKHRLVKEVEAVIPDHCIFASNTSALPISEIAAVSKRPE<br>KVIGMHYFSPVDKMQLLEITTEKTSKDTASAVAVGLKQG<br>KVIIIVKDGPGFYTTTRCLAPMMSEVIRILQEGVDPKKLDSL<br>TSFGFPVGAATLVDEVGVDVAKHVAEDLGKVFGERFGGG<br>NPELLTQMVSKGFLGRKSGKGFYIYQEGVKKRDLNSDMDS<br>ILASLKLPPKSEVSSDEDIQFRLVTRFVNEAVMCLQEGILAT<br>PAEGDIGAVFGLGFPPCLGGPFRFVDLYGAQKIVDRLKKYE<br>AAYGKQFTPCQLLADHANS PNKKFYQ |
| 26 | Митохондриальный<br>трифункциональный<br>белок, бета-<br>субъединица (МТР $\beta$ )   | P55084 | MTILTYPFKNLPTASKWALRFSIRPLSCSSQLRAAPAVQTKT<br>KKTAKPNIRNVVVVDGVRTPFLSGTSYKDLMPHDLARA<br>ALTGLLHRTSVPKEVVDYIIFGTVIQEVKTSNVAREAAALGA<br>GFSDKTPAHTVTMACISANQAMTTGVGLIASGQCDVIVAG<br>GVELMSDVPPIRHSRKMRLMLDLNKA KSMGQRLSLISKFR<br>FNFLAPELPAVSEFSTSETMGHSADRLAAFAVSRLEQDEY<br>ALRSHSLAKKAQDEGLLSDVVPFKVPGKDTVTKDNGIRPSS<br>LEQMAKLKPAFIKPYGTVTAANSSFLT DGASAMLIMAEK<br>ALAMGYKPKAYLRDFMYVSQDPKDQLLLGPTYATPKVLE<br>KAGLTMNDIDAFEFHEAFSGQILANFKAMDS DWFAENYMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|    |                                                                                           |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                           |        | RKTKVGLPPLEKFNNWGGSLSLGHPFGATGCRLVMAAANR<br>LRKEGGQYGLVAACAAGGQGHAMIVEAYPK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 27 | Еноил-КоА-гидратаза<br>короткоцепочечных<br>жирных кислот<br>(кротоназа)                  | P30084 | MAALRVLLSCVRGPLRPPVRCPAWRPFASGANFEYIIAEKR<br>GKNNTVGLIQLNRPKALNALCDGLIDELNQALKTFEEDPAV<br>GAIVLTGGDKAFAAGADIKEMQNLSFQDCYSSKFLKHWDH<br>LTQVKKPVIAAVNGYAFGGGCELAMMCDIYAGEKAQFAQ<br>PEILIGTIPGAGGTQRLTRAVGKSLAMEMVLTGDRISAQDA<br>KQAGLVSKICPVETLVEEAIQCAEKIASNSKIVVAMAKESV<br>NAAFEMTLTEGSKLEKKLFYSTFATDDRKEGMTAFVEKRRK<br>ANFKDQ                                                                                                                                                          |
| 28 | (S)-3-гидроксиацил-<br>КоА-дегидрогеназа<br>короткоцепочечных<br>жирных кислот<br>(SCHAD) | Q16836 | MAFVTRQFMRSVSSSSTASASAKKIIVKHVTVIGGGLMGAG<br>IAQVAAATGHTVVLVDQTEDILAKSKKGIEESLRKVAKKKF<br>AENLKAGDEFVEKTLSTIATSTDAASVVHSTDLVVEAIVEN<br>LKVKNELFKRLDKFAAEHTIFASNTSSLQITSIANATTRQDR<br>FAGLHFFNPVPVMKLVEVIKTPMTSQKTFESLVDFSKALGK<br>HPVSCKDTPGFIVNRLVPYLMEAIRLYERGDASKEDIDTA<br>MKLGAGYPMGPFELLDYVGLDTTKFIVDGWHEMDAENPL<br>HQPSPSLNKLVAENKFGKKTGEGFYKYK                                                                                                                                   |
| 29 | 3-кетоацил-КоА-<br>тиолаза<br>среднецепочечных<br>жирных кислот<br>(MCKAT)                | P42765 | MALLRGVVFVAAKRTPFAYGGLLKDFTATDLSEFAAKAA<br>LSAGKVSPETVDSVIMGNVLQSSSDAIYLARHVGLRVGIPK<br>ETPALTINRLCGSGFQSIVNGCQEICVKEAEVVLGGTESMS<br>QAPYCVNRNVRFGTKLGSDIKLEDSLWVSLTDQHVQLPMAM<br>TAENLAVKHKISREECDKYALQSQRWKAANDAGYFNDE<br>MAPIEVKTKKGKQTMQVDEHARPQTTLEQLQKLPPVFKKD<br>GTVTAGNASGVADGAGAVIIASEDAVKKHNFTPLARIVGYF<br>VSGCDPSIMGIGPVPAISGALKKAGLSLKDMDLVEVNEAFA<br>PQYLAVERSLDLDISKTNVNGGAIALGHPLGGSGSRITAH<br>VHELRRRGKKYAVGSACIGGGQGIIVIIQSTA                                          |
| 30 | Ацетоацетил-КоА-<br>тиолаза (T2)                                                          | P24752 | MAVLAALLRSGARSRSPLLRRLVQEIRYVERSYVSKPTLKE<br>VVIVSATRTPIGSFLGSLSLPATKLGSIAIQGAIEKAGIPKEE<br>VKEAYMGNVLQGGEGQAPTRQAVLGAGLPSTPCTTINKV<br>CASGMKAIMMASQSLMCGHQDVMVAGGMESMSNPVYV<br>MNRGSTPYGGVKLEDLIVKDGLTDVYNKIHMGSCAENTAK<br>KLNIARNEQDAYAINSYTRSKAAWEAGKFGNEVIPVTVTV<br>KGQPDVVVKEDEEYKRVDFSKVPKLKTVFQKENGTVTAA<br>NASTLNDGAAALVLMTADAARKRLNVTPLARIVAFADA<br>EPIDFPIAPVYAASMVLDKDVGLKKEDIAMWEVNEAFSLVVL<br>ANIKMLEIDPQKVNINGGAVSLGHPIGMSGARIVGHLTHAL<br>KQGEYGLASICNGGGGASAMLIQKL       |
| 31 | Ацил-КоА-<br>дегидрогеназа<br>длинноцепочечных<br>жирных кислот<br>(LCAD)                 | P28330 | MAARLLRGLSLRVLGHRAPRQLPAARCSHSGGEERLETPS<br>AKKLTDIGIRRFISPEHDIFRKSVRKFFQEEVIPHHSEWEKAG<br>EVSREVWEKAGKQGLLGVNIAEHLGGIGGDLYSAAIWEE<br>QAYSNCSPGFSIHSIVMSYITNHGSEEQIKHFIPQMTAGK<br>CIGAIAMTEPGAGSDLQGIKTNAKKDGSWDWILNGSKVFISN<br>GSLSDVVIVVAVTNHEAPSPAHGISLFLVENGMMKGFIKGRK<br>LHKMGLKAQDTAELFFEDIRLPASALLGEENKGFYYIMKEL<br>PQERLLIADV AISASEFMFEETRNYVKQRKAFGKTV AHLQT<br>VQHKLAELKTHICVTRAFVDNCLQLHEAKRLDSATACMAK<br>YWASELQNSVAYDCVQLHGGWGYMWEYPIAKAYVDARV<br>QPIYGGTNEIMKELIAREIVFDK |
| 32 | Ацил-КоА-<br>дегидрогеназа 9<br>(ACAD9)                                                   | Q9H845 | SGCGLFLRTTAAARACRGLVVSTANRRLRTSPPVRAFAKE<br>LFLGKIKKKEVFPEVSQDELNEINQFLGPVEKFFTEEVDS<br>RKIDQEGKIPDETLEKLKSLGLFGLQVPEEYGGGLGFSNTMY<br>SRLGEIISMDGSITVTLAAHQAIGLKGIILAGTEEQKAKYLPK<br>LASGEHIAAFCLTEPASGSDAASIRSRTLSEDKKHYILNGS<br>KVWITNGGLANIFTVFAKTEVVDSGSGVKDKITAFIVERDF<br>GGVTNGKPEDKLGIRGSNTCEVHFENTKIPVENILGEVGDG                                                                                                                                                                |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | FKVAMNILNSGRFSMGSVVAGLLKRLIEMTAEYACTRKQF<br>NKRLSEFGLIQEKFALMAQKAYVMESMTYLTAGMLDQPGF<br>PDCSIEAAMVKVFSSEAAWQCVSEALQILGGLGYTRDYPYE<br>RILRDTRILLIFEGTNEILRMYIALTGLQHAGRILTTRIHELKQ<br>AKVSTVMDTVGRRLRDSLGRTVDLGLTGNHGVVHPSLADS<br>ANKFEENTYCFGRTVETLLLRFGKTIMEEQLVLKRVANILIN<br>LYGMTAVLSRASRSIRIGLRNHDHEVLLANTFCVEAYLQNL<br>FSLSQLDKYAPENLDEQIKKVSQQILEKRAYICAHPLDRTC |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Таблица 5. Гены вспомогательных ферментов.

| SEQ ID NO | Ген         | Идентификационный номер NCBI | Нуклеотидная последовательность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33        | <i>ECII</i> | NM_001178029.1               | AGCCCGCGACCTTTATCCCGCGCGTTGCGGTCAAGATG<br>GCGCTGGTGGCTTCTGTGCGAGTCCCGGCGCGCGTTCT<br>GCTCCGCGCGGGGGCCCGGCTCCCGGGCGCGGCCCTCG<br>GGCGGACGGAGCGGGCGGCCGGCGGCGGAGACGGCGC<br>GCGGCGCTTCGGGAGCCAGCGGGTGTGGTGGAGCCGG<br>ACGCGGGCGCAGGGGTGCTGTGATGAAATTCAAGAAC<br>CCCCAGTGAACAGCCTGAGCCTGGAGTTTCTGACGGA<br>GCTGGTCATCAGCCTGGAGAAGCTGGAGAATGACAAG<br>AGCTTCCGCGGTGTCTTCTGACCTCGGACCGCCCGGG<br>TGTCTTCTCGGCCGGCCTGGACCTGACGGAGATGTGTG<br>GGAGGAGCCCCGCCACTACGCTGGGTACTGGAAGGCC<br>GTTCAAGAGCTGTGGCTGCGGTTGTACAGTCCAACCT<br>GGTGCTGGTCTCCGCCATCAACGGAGCCTGCCCCGCTG<br>GAGGCTGCCTGGTGGCCCTGACCTGTGACTACCGCATC<br>CTGGCGGACAACCCAGGTTGAAAGACACCTGGAGA<br>ACACCATCGGGCACCGGGCGGCGGAGCGTGCCCTGCAG<br>CTGGGGCTGCTCTTCCCGCCGGCGGAGGCCCTGCAGGT<br>GGGCATAGTGGACCAGGTGGTCCCGGAGGAGCAGGTG<br>CAGAGCACTGCGCTGTCAGCGATAGCCCAGTGGATGGC<br>CATTCCAGACCATGCTCGACAGCTGACCAAGGCCATGA<br>TGCGAAGGCCACGGCCAGCCGCCTGGTCACGCAGCGC<br>GATGCGGACGTGCAGAACTTCGTCAGCTTCATCTCAA<br>AGACTCCATCCAGAAGTCCCTGCAGATGTACTTAGAGA<br>GGCTCAAAGAAGAAAAAGGCTAACGATTGGGCTGCCA<br>CAGGCTTACGGCCACACGTGCCCTGTGGGTCCCAGGG<br>AGGTCTTAAACAAGGTATTTTCAACTTAAAAGTACTG<br>CCAGCGTTTCATTTTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA |
| 34        | <i>ECI2</i> | NM_006117.2                  | ACCCCGAGCCCCCGCAGCCCTAGAGCCGCCAAGGGA<br>TGCGCATGGCGTACTTGGCTTGGAGACTGGCGCGGCGT<br>TCGTGTCCGAGGTCACTAGTTTCCCGGTAGTTCAGCTGC<br>ACATGAATAGAACAGCAATGAGAGCCAGTCAGAAGGA<br>CTTTGAAAATTCAATGAATCAAGTGAACTCTTGAAAA<br>AGGATCCAGGAAACGAAGTGAAAGCTAAACTCTACGC<br>GCTATATAAGCAGGCCACTGAAGGACCTTGTAACATGC<br>CCAAACCAGGTGTATTTGACTTGATCAACAAGGCCAAA<br>TGGGACGCATGGAATGCCCTTGGCAGCCTGCCCAAGGA<br>AGCTGCCAGGCAGAACTATGTGGATTTGGTGTCCAGTT<br>TGAGTCCTTCATTGGAATCCTCTAGTCAGGTGGAGCCTG<br>GAACAGACAGGAAATCAACTGGGTTTGAAACTCTGGTG<br>GTGACCTCCGAAGATGGCATCACAAGATCATGTTCAA<br>CCGGCCCAAAAAGAAAAATGCCATAAACACTGAGATG<br>TATCATGAAATTATGCGTGCACTTAAAGCTGCCAGCAA<br>GGATGACTCAATCATCACTGTTTTAAACAGGAAATGGTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



|    |       |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |       |             | <p>             ACTATTACAGTAGTGGGAATGATCTGACTAACTTCACT<br/>             GATATTCCCCCTGGTGGAGTAGAGGAGAAAGCTAAAAA<br/>             TAATGCCGTTTTACTGAGGGAATTTGTGGGCTGTTTTAT<br/>             AGATTTTCCTAAGCCTCTGATTGCAGTGGTCAATGGTCC<br/>             AGCTGTGGGCATCTCCGTCACCCTCCTTGGGCTATTCTGA<br/>             TGCCGTGTATGCATCTGACAGGGCAACATTTTCATACAC<br/>             CATTTAGTCACCTAGGCCAAAGTCCGGAAGGATGCTCC<br/>             TCTTACACTTTTCCGAAGATAATGAGCCCAGCCAAGGC<br/>             AACAGAGATGCTTATTTTTGGAAAGAAGTTAACAGCGG<br/>             GAGAGGCATGTGCTCAAGGACTTGTTACTGAAGTTTTTC<br/>             CCTGATAGCACTTTTCAGAAAGAAGTCTGGACCAGGCT<br/>             GAAGGCATTTGCAAAGCTTCCCCCAAATGCCTTGAGAA<br/>             TTTCAAAAGAGGTAATCAGGAAAAGAGAGAGAGAAAA<br/>             ACTACACGCTGTTAATGCTGAAGAATGCAATGTCCTTC<br/>             AGGGAAGATGGCTATCAGATGAATGCACAAATGCTGTG<br/>             GTGAACTTCTTATCCAGAAAATCAAACTGTGATGACC<br/>             ACTACAGCAGAGTAAAGCATGTCCAAGGAAGGATGTG<br/>             CTGTTACCTCTGATTTCCAGTACTGGAATAAATAAGCT<br/>             TCATTGTGCCTTTTGTAGTGCTAGAATATCAATTACAAT<br/>             GATGATATTTCACTACAGCTCTGATGAATAAAAAGTTTT<br/>             GTAAAACAAGCTTAAGAATTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA<br/>             AA           </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 35 | DECRI | NM_001359.2 | <p>             GTTCTGGAGACTCAACATGAAGCTACCGGCCAGGGTTT<br/>             TCTTTACTCTGGGGTCCCGGCTGCCCTGTGGCCTCGCTC<br/>             CTCGGAGGTTTTTTCAGTTATGGGACAAAAATATTATATC<br/>             AAAACACTGAAGCTTTGCAATCTAAATTCTTTTACCTC<br/>             TTCAAAAAGCGATGCTACCACCTAATAGTTTTCAAGGA<br/>             AAAGTGGCATTCACTACTGGGGGAGGTAAGTGGCCTTGG<br/>             TAAAGGAATGACAACTCTTCTGTCCAGCCTAGGTGCTC<br/>             AGTGCGTGATAGCCAGCCGGAAGATGGATGTTTTGAAA<br/>             GCTACCGCAGAACAAATTTCTTCTCAAAGTGGAAATAA<br/>             GGTTTCATGCAATTCAGTGTGATGTGAGGGATCCTGATA<br/>             TGGTTCAAAACACTGTGTCAGAACTGATCAAAGTTGCA<br/>             GGACATCCTAATATTGTGATAAACAATGCAGCAGGGAA<br/>             TTTTATTTCTCCTACTGAAAGACTTTCTCCTAATGCTTG<br/>             GAAAACCATAACTGACATAGTTCTAAATGGCACAGCCT<br/>             TCGTGACACTAGAAATTGGAAAACAATAATTAAAGCA<br/>             CAGAAAGGAGCAGCATTTCTTTCTATTACTACTATCTAT<br/>             GCTGAGACTGGTTCAGGTTTTGTAGTACCAAGTGCTTCT<br/>             GCCAAAGCAGGTGTGGAAGCCATGAGCAAGTCTCTTGC<br/>             AGCTGAATGGGGTAAATATGGAATGCGATTCAATGTGA<br/>             TTCAACCAGGGCCTATAAAAACCAAAGGTGCCTTTAGC<br/>             CGTCTGGACCCAACTGGAACATTTGAGAAAGAAATGAT<br/>             TGGCAGAATTCCTGTGGTTCGCCTGGGGACTGTAGAAG<br/>             AACTCGCAAATCTTGCTGCTTTCTTTGTAGTGATTATG<br/>             CTTCTTGGATTAATGGAGCAGTCATTAAATTTGACGGTG<br/>             GAGAGGAAGTACTTATTTTCAGGGGAATTCAACGACCTG<br/>             AGAAAGGTACCAAGGAGCAGTGGGACACCATAGAAG<br/>             AACTCATCAGGAAGACAAAAGGTTCTTAAGACCACTTT<br/>             GGCCTTCATCTTGGTTACAGAAAAGGGAATAGAAATGA<br/>             AACAAATTATCTCTCATCTTTTGACTATTTCAAGTCTAA<br/>             TAAATTCTTAATTAACAAACATTCATTGAATATGTATTA<br/>             TGTGCCAGGCCAGTGATAGCCATTGTATATTCAAAGAT<br/>             AAATAAAATGAAATATAGTCCTTCAAAACATTAAAAAA<br/>             AAAAAAGGAGGCATGGGGAGAGTAGGTAAAGGCTCC<br/>             TCTTTACCTATTGATAGAGGTAAAAAGTACTTAGAAGT<br/>             GCAGAGAGAACAGATCTTTGTGACTTGGAATCAGGA           </p> |

|    |             |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |             |             | <p>GAAACTCAATGGTGGCGGTAGCATTGAGTTACATAAT<br/> ATACTATACCTATATTAATAGGGCCTAAAAGAAAGAAA<br/> TTAGAGGATACACACTAAATATAATAGACTTTGCCTTTC<br/> CAGTATACTTTCTTTTCACTGGACTTGTGAATTATCTTCT<br/> TTGGGTAACTCAGTATTAACCTCAAACCTTTAATTTTAC<br/> TAGGACCTATTTGTAGCCAGGCATTTTATTTAGTACTGA<br/> ATAAGCTATAGCCGTTGCCCTTTTTAAATTCATTATCTA<br/> GCAAGATAGTCAAACCTATAAATAATTATTTATGATAC<br/> ATTGTGATAAGTATTATTCCAGCAGTATTTAAGTGTAGA<br/> GGAGGAAGTAATTCATTCTGTCTCCAGAGTTTGGAGAA<br/> TGTGATGCCTAAGAGATAGCATGCCATCCCAGCTGTAA<br/> AAGAAGAATAGATTTCTCTGGGTAAAAGAGGTAAAGA<br/> AAGCCTATAAAATATTTTGTATATCATTGATTAAATT<br/> TCATCTTTGGTTTGACTAATTTGTCTCCTGAAAATCAA<br/> ATAATAATGAATCCAAAGTCTCAAGTCTACAGAGCTAT<br/> ACTTTTGAGCCTATATTTTTAAATGTCCATTTTGCTTTC<br/> CCAGGAGTCAGTTACAACATGTTCACTAGACTGACTAT<br/> CCCCATTGCCCAAGTTGACACAAGAGGAAACCAGCTTC<br/> CATCTTACCTCATCTGAATAAATCTGCCACAAGCCCATG<br/> GAAACCCCAATTAACATTGACAGTTAATTGTGTACATA<br/> AATTACATTTATTACATTTAATTGTGTATATATAGGGGA<br/> TGTATAGGTTTGGGAATAAGTGGCCCAACATTTCCAATT<br/> ATACTGACTTTCCTGGGCTTTTTTTTAGGCTGTTGCAC<br/> TTTTTCTCCACATGCTTGCAATACAATACTCTCAAAATA<br/> AAACGCAGACAGGTACCTAGTCTCCATTTTACCTTTAGT<br/> ACTAATCCTGTGTATTAGTCTGTTCTCATGCTGCTAATA<br/> AAGACATAACCCAAACTGGGTAATTTATAAAAGAAAG<br/> AGGTTTCATTGACTCATAGTTCAGCATGGCTAGGGAGG<br/> CCTCACAATCATGGCAGAAGGTGAGTGAGGAGCAAAG<br/> TCATGTCTTACGTGGTGGCACCCAAGAGAGCTTGTGCA<br/> GGGGAACCTCCATTTATAAAACCATCAGATCTCGTGAG<br/> ACTTATTCACTATCACACTATTGTGTTGATATTGTGTTT<br/> ACACACCAATAATGATGGTTTATCACTCACTCCATTTCC<br/> AAACCCACCTTCCCACCCACCTCTACCAAACACACAA<br/> AGACACACTCTTCCCTCCACTGATTCCACCAGTATAGC<br/> CATATTTCTCTTCTGGTTAAATTTATACTAAATGTTTAC<br/> ATTTATATAACTTAATAAATATTATTTTTTTTCCA</p> |
| 36 | <i>ECHI</i> | NM_001398.3 | <p>GCAGTAGACGAAGGCGGCGGCGATGGCGGCGGGGATA<br/> GTGGCTTCTCGCAGACTCCGCGACCTACTGACCCGGCG<br/> ACTGACAGGCTCCAACCTACCCGGGACTCAGTATTAGCC<br/> TTCGCCTCACTGGCTCCTCTGCACAAGAGGAGGCTTCC<br/> GGAGTAGCCCTCGGTGAAGCCCCAGACCACAGCTATGA<br/> GTCCCTTCGTGTGACGTCTGCGCAGAAACATGTTCTGCA<br/> TGTCCAGCTCAACCGGCCCAACAAGAGGAATGCCATGA<br/> ACAAGGTCTTCTGGAGAGAGATGGTAGAGTGCTTCAAC<br/> AAGATTTGAGAGACGCTGACTGTCGGGCGGTGGTGAT<br/> CTCTGGTGCAGGAAAAATGTTCACTGCAGGTATTGACC<br/> TGATGGACATGGCTTCGGACATCCTGCAGCCCAAAGGA<br/> GATGATGTGGCCCGGATCAGCTGGTACCTCCGTGACAT<br/> CATCACTCGATAACCAGGAGACCTTCAACGTCATCGAGA<br/> GGTGCCCCAAGCCCGTGATTGCTGCCGTCCATGGGGGC<br/> TGCATTGGCGGAGGTGTGGACCTTGTCAACGCCTGTGA<br/> CATCCGGTACTGTGCCCAGGATGCTTTCTTCCAGGTGAA<br/> GGAGGTGGACGTGGGTTTGGCTGCCGATGTAGGAACAC<br/> TGCAGCGCCTGCCAAGGTCATCGGGAACCAGAGCCTG<br/> GTCAACGAGCTGGCCTTCACCGCCCGCAAGATGATGGC<br/> TGACGAGGCCCTGGGCAGTGGGCTGGTCAGCCGGGTGT</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | TCCCAGACAAAGAGGTCATGCTGGATGCTGCCTTAGCG<br>CTGGCGGCCGAGATTTCCAGCAAGAGCCCCGTGGCGGT<br>GCAGAGCACCAAGGTCAACCTGCTGTATTCCTGCGACC<br>ATTCGGTGGCCGAGAGCCTCAACTACGTGGCGTCCTGG<br>AACATGAGCATGCTGCAGACCCAAGACCTCGTGAAGTC<br>GGTCCAGGCCACGACTGAGAACAAGGAACTGAAAACC<br>GTCACCTTCTCCAAGCTCTGAGAGCCCTCGCGTCCCAG<br>GCCCCAGCCAGGGGGGCCGCTTGTCCCGCCTCATCCA<br>CAGAAAGGGAGGATGGGCGATGACAGTTGTTTCTATGC<br>CTTCTGACCCAGTTTCCAGTTTATAACTTTATGACAAT<br>GAGTTTCTCAAGCCCAAGGCCTTATCTTCACCCCACAA<br>ACAATAAAGCAAAGTAAAGAA |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Таблица 6. Вспомогательные ферменты.

| SEQ ID NO | Белок                                                     | Номер доступа | Аминокислотная последовательность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37        | $\Delta 3$ , $\Delta 2$ -еноил-КоА-изомераза 1 (DCI)      | P42126        | MALVASVRVPARVLLRAGARLPGAALGRTERAAGGGDGARRF<br>GSQRVLVEPDAGAGVAVMKFKNPPVNSLSLEFLTELVISLEKLE<br>NDKSFRGVILTSRDPGVFSAGLDLTEMCGRSPAHYAGYWKAV<br>QELWLRLYQSNLVLVSAINGACPAGGCLVALTCDYRILADNPR<br>YCIGLNETQLGIIAPFWLKDTLENTIGHRAAERLQLGLLFPPAE<br>ALQVGIVDQVVPEEQVQSTALSIAQWMAIPDHARQLTKAMM<br>RKATASRLVTQRDADVQNFVSFISKDSIQKSLQMYLERLKEEK<br>G                                                                                                    |
| 38        | $\Delta 3$ , $\Delta 2$ -еноил-КоА-изомераза 2 (PECI)     | O75521        | MAMAYLAWRLARRSCPSSLQVTSFPVVQLHMNRTAMRASQK<br>DFENSMNQVKLLKKDPGNEVKLKYALYKQATEGPCNMPKPG<br>VFDLINKAKWDAWNALGSLPKEAARQNYVDLVSSLSPSLESSS<br>QVEPGTDRKSTGFETLVVTSSEGITKIMFNRPKKKNAINTEMYH<br>EIMRALKAASKDDSIITVLTGNNGDYSSGNDLTNFTDIPPGGVE<br>EKAKNNAVLLREFVGCIDFPKPLIAVVNGPAVGISVTLLGLFD<br>AVYASDRATFHTPFSLHGQSPEGCSSYTFPKIMSPAKATEMLIF<br>GKKLTAGACAQGLVTEVFPDSTFQKEVWTRLKAFAKLPPNAL<br>RISKEVIRKREREKLHAVNAEECNVLQGRWLSDECTNAVVNFL<br>SRKSKL |
| 39        | 2,4-Диеноил-КоА-редуктаза (DECR)                          | Q16698        | MKLPARVFFTLGSRLLPCGLAPRRFFSYGTKILYQNTEALQSKFF<br>SPLQKAMLPPNSFQGKVAFITGGGTGLGKGMTLLSSLGAQCVI<br>ASRKMDVLKATAEQISSQTGNKVHAIQCDVRDPMVQNTVSE<br>LIKVAGHPNIVINNAAGNFISPTERLSPNAWKTTITDIVLNGTAFV<br>TLEIGKQLIKAQKGAFLSITTIYAETGSGFVVPASAKAGVEA<br>MSKSLAAEWGKYGMRFNVIQPGPIKTKGAFSRLDPTGTFEKEM<br>IGRIPCGRLGTVEELANLAAFLCSDYASWINGAVIKFDGGEEVLI<br>SGEFNDLRKVTKEQWDITIEELIRKTKGS                                                                  |
| 40        | $\Delta 3,5$ - $\Delta 2,4$ -диеноил-КоА-изомераза (ECH1) | Q13011        | MAAGIVASRRLRDLTRRLTGSNYPGLSISLRLTGSSAQEEASG<br>VALGEAPDHSYESLRVTSAQKHVLHVQLNRPNKRNAMNKFV<br>WREMVECFNKISRADCRAVVISGAGKMFTAGIDLMDMASDI<br>LQPKGDDVARISWYLRDIITRYQETFNVIERCPCPVIAAVHGGCI<br>GGGVDLVTAACDIRYCAQDAFFQVKEVDVGLAADVGTLQRLPK<br>VIGNQSLVNELAFTARKMMADEALGSLVSRVFPDKEVMLDA<br>ALALAAEISSKSPVAVQSTKVNLLYSRDHVAESLNYVASWNM<br>SMLQTQDLVKSQATTENKELKTVTFSKL                                                                            |

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения нарушения окисления жирных кислот (FAOD) у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему с FAOD соединения-агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ).

2. Способ по п. 1, в котором:

лечение FAOD предусматривает улучшение в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма (FAO) у млекопитающего, улучшение переносимости физической нагрузки млекопитающим, уменьшение болевых ощущений, уменьшение утомляемости или их комбинацию.

3. Способ по п. 2, в котором:

улучшение в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма у млекопитающего предусматривает повышение окисления жирных кислот (FAO) у млекопитающего.

4. Способ по п. 2 или п. 3, в котором:

введение соединения-агониста PPAR $\delta$  млекопитающему обеспечивает нормализацию способности к FAO у млекопитающего, положительную регуляцию экспрессии генов любого из ферментов или белков, вовлеченных в FAO, повышение активности фермента или белка, вовлеченного в FAO, или их комбинацию.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором:

нарушение окисления жирных кислот предусматривает один или более дефектов одного или более из ферментов или белков, вовлеченных в проникновение длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, дефекты внутримитохондриального  $\beta$ -окисления длинноцепочечных жирных кислот, затрагивающие мембраносвязанные ферменты, дефекты  $\beta$ -окисления коротко- и среднецепочечных жирных кислот, затрагивающие ферменты митохондриального матрикса, дефекты ферментов или белков, вовлеченных в перенос электронов к дыхательной цепи в результате митохондриального  $\beta$ -окисления, или их комбинацию.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором:

нарушение окисления жирных кислот (FAOD) предусматривает дефицит карнитинового транспортера, дефицит карнитин-ацилкарнитин транслоказы, дефицит

карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 типа, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 типа, глутаровую ацидемию 2 типа, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, дефицит трифункционального белка или дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью или их комбинацию.

7. Способ по любому из пп. 1-5, в котором:

нарушение окисления жирных кислот предусматривает дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II (CPT2), дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD), дефицит трифункционального белка (TFP); или их комбинацию.

8. Способ по любому из пп. 1-4, в котором:

у млекопитающего наблюдаются одна или более мутаций в одном или более из ферментов или белков пути митохондриального бета-окисления жирных кислот.

9. Способ по п. 8, в котором:

фермент или белок пути митохондриального бета-окисления жирных кислот представляет собой ацил-КоА-дегидрогеназу короткоцепочечных жирных кислот (SCAD), ацил-КоА-дегидрогеназу среднецепочечных жирных кислот (MCAD), 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD), ацил-КоА-дегидрогеназу жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), митохондриальный трифункциональный белок (TFP), карнитиновый транспортер (CT), карнитин-пальмитоилтрансферазу I (CPT I), карнитин-ацилкарнитин транслоказу (CACT), карнитин-пальмитоилтрансферазу II (CPT II), изолированную L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназу длинноцепочечных жирных кислот, L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназу среднецепочечных жирных кислот, L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназу короткоцепочечных жирных кислот, 3-кетואцил-КоА-тиолазу среднецепочечных жирных кислот или 3-кетואцил-КоА-тиолазу длинноцепочечных жирных кислот (LCKAT).

10. Способ по п. 9, в котором мутация представляет собой:

K304E MCAD;

L540P, V174M, E609K, или их комбинацию, VLCAD;

E510Q альфа-субъединицы TFP (HADHA);

R247C бета-субъединицы TFP (HADHB);

или их комбинации.

11. Способ по п. 9, в котором мутация представляет собой нуклеотидную мутацию в гене, кодирующем VLCAD.

12. Способ по п. 11, в котором мутация представляет собой:

842C>A, 848T>C, 865G>A, 869G>A, 881G>A, 897G>T, 898A>G, 950T>C, 956C>A, 1054A>G, 1096C>T, 1097G>A, 1117A>T, 1001 T>G, 1066A>G, 1076C>T, 1153C>T, 1213G>C, 1146G>C, 1310T>C, 1322G>A, 1358G>A, 1360G>A, 1372T>C, 1258A>C, 1388G>A, 1405C>T, 1406G>A, 1430G>A, 1349G>A, 1505T>C, 1396G>T, 1613G>C, 1600G>A, 1367G>A, 1375C>T, 1376G>A, 1532G>A, 1619T>C, 1804C>A, 1844G>A, 1825G>A, 1844G>A, 1837C>G или их комбинацию.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором:

у млекопитающего наблюдаются повышенные уровни креатинкиназы (СРК), дисфункция печени, кардиомиопатия, гипогликемия, рабдомиолиз, ацидоз, пониженный мышечный тонус (гипотония), мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки или их комбинации.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  связывается с клеточным PPAR $\delta$  и активирует его и практически не активирует клеточные рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR $\alpha$ ) и гамма (PPAR $\gamma$ ).

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксилалкилкарбоновой кислоты; или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по п. 15, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксиэтановой кислоты, соединение феноксипропановой кислоты, соединение феноксибутановой кислоты, соединение феноксипентановой кислоты, соединение феноксигексановой

кислоты, соединение феноксиктановой кислоты, соединение феноксинановой кислоты или соединение феноксидекановой кислоты; или их фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ по п. 15, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксипановой кислоты или соединение феноксигексановой кислоты; или их фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ по п. 15, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение аллилфеноксипановой кислоты; или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой:

(*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропил]фенил]аллил]фенил]-2-метилфенокси]уксусную кислоту;

(*Z*)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропил]фенил]аллил]фенил]-фенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллил]фенил]-фенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллил]фенил]-фенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропил]фенил]аллил]фенил]-2-метилфенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропил]фенил]аллил]фенил]-пропионовую кислоту;

{4-[3-изобутоксигексан-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфонил]-2-метилфенокси}-уксусную кислоту;

{4-[3-изобутоксигексан-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфонил]-2-метилфенокси}-уксусную кислоту; или

{4-[3,3-бис-(4-бромфенил)-аллил]фенил]-2-метилфенокси}-уксусную кислоту;

или их фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по любому из пп. 1-13, в котором агонист PPAR $\delta$  представляет собой:

(*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту;

(*Z*)-[2-метил-4-[3-(4-метилфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-фенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(пиразол-1-ил)проп-1-инил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)-аллилокси]фенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[2-метил-4-[3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]-3-(4-трифторметилфенил)аллилокси]-фенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту;

(*E*)-[4-[3-(4-хлорфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метилфенил]-пропионовую кислоту;

{4-[3-изобутоксид-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-бензилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусную кислоту;

{4-[3-изобутоксид-5-(3-морфолин-4-ил-проп-1-инил)-фенилсульфанил]-2-метил-фенокси}-уксусную кислоту;

{4-[3,3-бис-(4-бром-фенил)-аллилокси]-2-метил-фенокси}-уксусную кислоту;

(*R*)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановую кислоту;

(*R*)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановую кислоту;

2-{4-[(2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]сульфанил]-2-метилфенокси}-2-метилпропановую кислоту (соделглитазар; GW677954);

2-[2-метил-4-[[3-метил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метокси]фенил]тио]фенокси]-уксусную кислоту;

2-[2-метил-4-[[[4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-5-тиазолил]метил]тио]фенокси]-уксусную кислоту (GW-501516);

[4-[[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метилфенокси]уксусную кислоту (GW0742, также известная как GW610742);

2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-1(*E*)-пропенил]феноксил]-2-метилпропановую кислоту (элафибранор; GFT-505);

{2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусную кислоту;



[4-((2R)-2-этокси-3-[4-(трифторметил)фенокси]пропил}сульфанил)-2-метилфенокси]уксусную кислоту (селаделпар; MBX-8025);

(S)-4-[цис-2,6-диметил-4-(4-трифторметокси-фенил)пиперазин-1-сульфонил]-индан-2-карбоновую кислоту или ее тозилатную соль (KD-3010);

(2s)-2-{4-бутоксис-3-([2-фтор-4-(трифторметил)фенил]карбонил}амино)метил}бензил}бутановую кислоту (TIPP-204);  
[4-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенокси)пропокси]фенокси]уксусную кислоту (L-165,0411);

2-(4-{2-[(4-хлорбензоил)амино]этил}фенокси)-2-метилпропановую кислоту (безафибрат);

2-(2-метил-4-(((2-(4-(трифторметил)фенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тио)фенокси)уксусную кислоту; или

(R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропил)тио)фенокси)уксусную кислоту;

или их фармацевтически приемлемую соль.

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

22. Способ по любому из пп. 1-20, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 10 мг до около 500 мг.

23. Способ по любому из пп. 1-20, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 50 мг до около 200 мг.

24. Способ по любому из пп. 1-20, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 75 мг до около 125 мг.

25. Способ по любому из пп. 1-20, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе около 50 мг.

26. Способ по любому из пп. 1-20, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе около 100 мг.

27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему системно.

28. Способ по п. 27, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему в форме перорального раствора, пероральной суспензии, порошка, пилюли, таблетки или капсулы.

29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему ежедневно.

30. Способ по любому из пп. 1-28, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему один раз в сутки.

31. Способ по любому из пп. 1-30, дополнительно предусматривающий:

введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему.

32. Способ по п. 31, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой убихинол, убихинон, ниацин, рибофлавин, креатин, L-карнитин, ацетил-L-карнитин,

биотин, тиамин, пантотеновую кислоту, пиридоксин, альфа-липоевую кислоту, н-гептановую кислоту, CoQ10, витамин Е, витамин С, метилкобаламин, фолиевую кислоту, ресвератрол, N-ацетил-L-цистеин (NAC), цинк, фолиевую кислоту/лейковорин кальция или их комбинацию.

33. Способ по п. 31, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой жирную кислоту с нечетным числом атомов углерода, жирный кетон с нечетным числом атомов углерода, L-карнитин или их комбинации.

34. Способ по п. 31, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой тригептаноин, н-гептановую кислоту, триглицерид, или их соль, или их комбинации.

35. Способ по п. 31, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой антиоксидант.

36. Способ по п. 31, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой дополнительный агонист PPAR.

37. Способ по п. 36, в котором:

дополнительный агонист PPAR представляет собой агонист PPAR $\alpha$ , агонист PPAR $\gamma$  или агонист PPAR всех подтипов.

38. Способ по п. 36, в котором:

дополнительный агонист PPAR представляет собой безафибрат.

39. Способ по любому из пп. 1-38, в котором млекопитающее является человеком.

40. Способ лечения нарушения окисления жирных кислот (FAOD) у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему с FAOD соединения-агониста рецептора дельта, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\delta$ ), причем соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (E)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-

(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

41. Способ по п. 40, в котором:

лечение FAOD предусматривает улучшение в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма (FAO) у млекопитающего, улучшение переносимости физической нагрузки млекопитающим, уменьшение болевых ощущений, уменьшение утомляемости или их комбинацию.

42. Способ по п. 41, в котором:

введение соединения-агониста PPAR $\delta$  млекопитающему обеспечивает повышение способности к FAO у млекопитающего, нормализацию способности к FAO у млекопитающего, положительную регуляцию экспрессии генов любого из ферментов или белков, вовлеченных в FAO, повышение активности фермента или белка, вовлеченного в FAO, или их комбинацию.

43. Способ по любому из пп. 40-42, в котором:

нарушение окисления жирных кислот предусматривает один или более дефектов одного или более из ферментов или белков, вовлеченных в проникновение длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, дефекты внутримитохондриального  $\beta$ -окисления длинноцепочечных жирных кислот, затрагивающие мембраносвязанные ферменты, дефекты  $\beta$ -окисления коротко- и среднецепочечных жирных кислот, затрагивающие ферменты митохондриального матрикса, дефекты ферментов или белков, вовлеченных в перенос электронов к дыхательной цепи в результате митохондриального  $\beta$ -окисления, или их комбинацию.

44. Способ по любому из пп. 40-43, в котором:

нарушение окисления жирных кислот (FAOD) предусматривает дефицит карнитинового транспортера, дефицит карнитин-ацилкарнитин транслоказы, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 типа, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 типа, глутаровую ацидемию 2 типа, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот,

дефицит трифункционального белка или дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью или их комбинацию.

45. Способ по любому из пп. 40-44, в котором:

нарушение окисления жирных кислот предусматривает дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II (CPT2), дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD), дефицит трифункционального белка (TFP); или их комбинацию.

46. Способ по любому из пп. 40-43, в котором:

у млекопитающего наблюдаются одна или более мутаций в одном или более из ферментов или белков пути митохондриального бета-окисления жирных кислот.

47. Способ по п. 46, в котором:

один или более ферментов или белков пути митохондриального бета-окисления жирных кислот выбраны из группы, состоящей из ацил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот (SCAD), ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот (MCAD), 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD), ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), митохондриального трифункционального белка (TFP), карнитинового транспортера (CT), карнитин-пальмитоилтрансферазы I (CPT I), карнитин-ацилкарнитин транслоказы (CACT), карнитин-пальмитоилтрансферазы II (CPT II), изолированной L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы короткоцепочечных жирных кислот, 3-кетоацил-КоА-тиолазы среднецепочечных жирных кислот и 3-кетоацил-КоА-тиолазы длинноцепочечных жирных кислот (LCKAT).

48. Способ по любому из пп. 40-47, в котором:

у млекопитающего наблюдаются повышенные уровни креатинкиназы (СРК), дисфункция печени, кардиомиопатия, гипогликемия, рабдомиолиз, ацидоз, пониженный мышечный тонус (гипотония), мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки или их комбинации.

49. Способ по любому из пп. 40-48, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 10 мг до около 500 мг.

50. Способ по любому из пп. 40-48, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 50 мг до около 200 мг.

51. Способ по любому из пп. 40-48, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе от около 75 мг до около 125 мг.

52. Способ по любому из пп. 40-48, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе около 50 мг.

53. Способ по любому из пп. 40-48, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой (*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и его вводят млекопитающему в дозе около 100 мг.

54. Способ по любому из пп. 40-53, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему системно в форме перорального раствора, пероральной суспензии, порошка, пилюли, таблетки или капсулы.

55. Способ по п. 54, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему ежедневно.

56. Способ по п. 54, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  вводят млекопитающему один раз в сутки.

57. Способ по любому из пп. 40-56, дополнительно предусматривающий:

введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства млекопитающему.

58. Способ по п. 57, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой убихинол, убихинон, ниацин, рибофлавин, креатин, L-карнитин, ацетил-L-карнитин, биотин, тиамин, пантотеновую кислоту, пиридоксин, альфа-липоевую кислоту, н-гептановую кислоту, CoQ10, витамин E, витамин C, метилкобаламин, фолиевую кислоту, ресвератрол, N-ацетил-L-цистеин (NAC), цинк, фолиевую кислоту/лейковорин кальция или их комбинацию.

59. Способ по п. 57, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой жирную кислоту с нечетным числом атомов углерода, жирный кетон с нечетным числом атомов углерода, L-карнитин или их комбинации.

60. Способ по п. 57, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой тригептаноин, н-гептановую кислоту, триглицерид, или их соль, или их комбинации.

61. Способ по п. 57, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой антиоксидант.

62. Способ по п. 57, в котором:

по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой безафибрат.

63. Способ по любому из пп. 40-62, в котором млекопитающее является человеком.

64. Способ измерения окисления жирных кислот на уровне целого организма у человека с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), предусматривающий: предоставление человеку с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) пищи,

содержащей  $^{13}\text{C}$ -обогащенные жирные кислоты, и измерение количества выдыхаемого человеком  $^{13}\text{CO}_2$ , причем человек с нарушением окисления жирных кислот (FAOD) проходит лечение соединением-агонистом PPAR $\delta$ .

65. Способ измерения изменений в отношении окисления жирных кислот на уровне целого организма у человека с нарушением окисления жирных кислот (FAOD), предусматривающий стадии:

- 1) обеспечения пищи, обогащенной  $^{13}\text{C}$ -меченой жирной кислотой;
- 2) введения человеку соединения-агониста PPAR $\delta$  или его фармацевтически приемлемой соли; и
- 3) сбора образцов выдыхаемого воздуха у человека с регулярными интервалами и измерения содержания  $^{13}\text{CO}_2$  в образцах выдыхаемого воздуха.

66. Способ по п. 64 или п. 65, в котором:

агонист PPAR $\delta$  связывается с клеточным PPAR $\delta$  и активирует его и практически не активирует клеточные рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR $\alpha$ ) и гамма (PPAR $\gamma$ ).

67. Способ по любому из пп. 64-66, в котором:

соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой соединение феноксикалкарбоновой кислоты; или его фармацевтически приемлемую соль.

68. Способ по любому из пп. 64-67, в котором соединение-агонист PPAR $\delta$  представляет собой:

(*E*)-[4-[3-(4-фторфенил)-3-[4-[3-(морфолин-4-ил)пропинил]фенил]аллилокси]-2-метил-фенокси]уксусную кислоту; или ее фармацевтически приемлемую соль.





Фиг. 1