

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091970** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.02.19

(22) Дата подачи заявки
2019.02.21

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)

(54) **АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ САМК2D И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/633,502; 62/635,954; 62/665,998;
62/778,679

(32) 2018.02.21; 2018.02.27; 2018.05.02;
2018.12.12

(33) US

(86) PCT/US2019/018947

(87) WO 2019/165067 2019.08.29

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US); РОШЕ
ИННОВЭЙШН СЕНТЕР
КОПЕНГАГЕН А/С (DK)**

(72) Изобретатель:

**Олсон Ричард Е., Андерсон Брайан Р.
(US), Хагедорн Петер, Йенсен
Марианне Лербех (DK), МакДональд
Айвар М., Мерсер Стивен Е. (US)**

(74) Представитель:

**Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Строкова О.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к антисмысловым олигонуклеотидам, которые нацелены на мРНК САМК2D в клетке, что приводит к снижению экспрессии белка САМК2D. Снижение экспрессии белка САМК2D является полезным для лечения определенных заболеваний, например сердечно-сосудистых заболеваний или нарушений.

A1

202091970

202091970

A1

Антисмысловые олигонуклеотиды САМК2D и их применение

[Ссылка на список последовательностей, представленный в электронной форме через EFS-WEB](#)

Содержание представленного в электронной форме списка последовательностей (Название: 3338_102PC04_SequenceListing_ST25.txt, размер: 746302 байта; и дата создания: 20 февраля 2019 г.), представленного в данной заявке, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к антисмысловым олигомерным соединениям (ASO), которые нацелены на транскрипт кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II дельта (САМК2D) в клетке, что приводит к снижению экспрессии белка САМК2D. Снижение экспрессии белка САМК2D может быть полезным для ряда медицинских нарушений, таких как сердечно-сосудистые заболевания или нарушения.

Предпосылки создания изобретения

Кальций/кальмодулин ($\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$)-зависимые серин/треониновые киназы (СаМК) составляют семейство из 81 белка в протеасоме человека, которые играют центральную роль в клеточной сигнализации путем передачи сигналов Ca^{2+} . Четыре изофермента СаМКII (α , β , γ и δ) в дополнение к около 30 вариантам сплайсинга экспрессируются у человека. Braun, A.P., *et al.*, *Annual Review of Physiology* 57:417-445 (1995). Среди них белок СаМКII δ («САМК2D») является наиболее распространенной изоформой в сердце и играет важную роль в процессах электромеханического сопряжения (ЕСС) и релаксации в нормальной физиологии сердца. Mattiazzi A., *et al.*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 308:H1177-H1191 (2015). Активность САМК2D также была описана как важная в процессе восстановления после определенного повреждения, связанного с сердцем (*например*, ишемического реперфузионного повреждения). Said M., *et al.*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H1198-205 (2003).

Несмотря на различные научные достижения, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти как у мужчин, так и у женщин во всем мире. По оценкам Американской кардиологической ассоциации к 2030 году почти 40% населения США будут иметь какую-либо форму сердечно-сосудистого заболевания, и прямые медицинские расходы по прогнозам достигнут 818 миллиардов долларов. См. Benjamin, E.J., *et al.*, *Circulation* 135:e146-e603 (2017). Однако в работе Mattiazzi *et al.*

отмечается, что «убиквитарная природа CaMKII и его эффекты на различные белковые мишени ставят под вопрос использование ингибиторов CaMKII в качестве терапевтического инструмента». *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 308:H1177-H1191 (2015). Таким образом, весьма желательны новые варианты лечения, которые являются гораздо более надежными и экономичными.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к антисмысловому олигонуклеотиду (ASO), содержащему, состоящему в основном из, или состоящему из непрерывной нуклеотидной последовательности из 10-30 нуклеотидов в длину, которая является комплементарной, например, полностью комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II дельта (CaMK2D). В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению или его непрерывная нуклеотидная последовательность является по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или примерно на 100% комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта *CAMK2D*. В некоторых вариантах осуществления транскрипт *CAMK2D* выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящем документе ASO способен снижать экспрессию белка CaMK2D в клетке человека (*например*, клетке HEK293), которая экспрессирует белок CaMK2D. В некоторых вариантах осуществления экспрессия белка CaMK2D снижена по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или на около 100% по сравнению к экспрессией белка CaMK2D в клетке человека, которая не подвергалась воздействию ASO.

В некоторых вариантах осуществления ASO способен снижать экспрессию транскрипта *CAMK2D* (*например*, мРНК) в клетке человека (*например*, клетке HEK293), которая экспрессирует транскрипт CaMK2D. В некоторых вариантах осуществления экспрессия транскрипта *CAMK2D* снижена по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере

на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или на около 100% по сравнению с экспрессией транскрипта *SAMK2D* в клетке человека, которая не подвергалась воздействию ASO.

В некоторых вариантах осуществления ASO, раскрытый в настоящем документе, представляет собой гзпмер. В некоторых вариантах осуществления ASO имеет конструкцию $LLLD_nLLL$, $LLLLD_nLLLL$ или $LLLLLD_nLLLLL$, где L представляет собой аналог нуклеозида, D представляет собой ДНК, и n может представлять собой любое целое число от 4 до 24. В некоторых вариантах осуществления n может представлять собой любое целое число от 6 до 14. В некоторых вариантах осуществления n может представлять собой любое целое число от 8 до 12.

В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный аналог ASO, раскрытый в настоящем документе, содержит 2'-О-алкил-РНК; 2'-О-метил РНК (2'-ОМе); 2'-алкокси-РНК; 2'-О-метоксиэтил-РНК (2'-МОЕ); 2'-амино-ДНК; 2'-фтор-РНК; 2'-фтор-ДНК; арабинонуклеиновую кислоту (ANA); 2'-фтор-ANA; или бициклический аналог нуклеозида (LNA). В некоторых вариантах осуществления один или несколько нуклеозидных аналогов ASO представляют собой модифицированный по сахару нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления модифицированный по сахару нуклеозид представляет собой повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара. В некоторых вариантах осуществления один или несколько аналогов нуклеозидов представляют собой нуклеозид, содержащий бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара, представляет собой LNA. В некоторых вариантах осуществления LNA выбран из группы, состоящей из ограниченного этилнуклеозида (сEt), 2',4'-ограниченного 2'-О-метоксиэтила (сМОЕ), α -L-LNA, β -D-LNA, 2'-О,4'-С-этилен-мостиковых нуклеиновых кислот (ЕНА), амино-LNA, окси-LNA, тио-LNA или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ASO содержит одно или несколько 5'-метил-цитозиновых азотистых оснований.

В некоторых вариантах осуществления ASO, описанный в настоящем документе, способен (i) снижать уровень мРНК, кодирующей *SAMK2D* кардиомиоцитов, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных

стволовых клеток (hiPSC-CM); (ii) снижать уровень белка CAMK2D в hiPSC-CM; (iii) снижать, ослаблять или лечить один или нескольких симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, и (iv) любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей (i) нуклеотиды 625-842 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1398-59755 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61817-104725 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112162-118021 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119440-135219 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137587-157856 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159191-266174 из SEQ ID NO: 1; или (viii) нуклеотиды 272788-310949 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей (i) нуклеотиды 675-792 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1448-59705 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61867-104675 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112212-117971 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119490-135169 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137637-157806 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159241-266124 из SEQ ID NO: 1; или (viii) нуклеотиды 272838-310899 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей (i) нуклеотиды 725-742 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1498-59655 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61917-104625 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112262-117921 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119540-135119 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137687-157756 из SEQ ID NO: 1; (vii) 159291-226074 из SEQ ID NO: 1; или (viii) нуклеотиды 272888-310849 из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит SEQ ID NO: 4 - SEQ ID NO: 1713 с одним или двумя несовпадениями. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из последовательностей, представленных на фигурах 1A и 1B (SEQ ID NO: 4 - SEQ ID NO: 1713). В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 827, SEQ ID NO: 1249, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1524,

SEQ ID NO: 1530, SEQ ID NO: 1662 или SEQ ID NO: 1676. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 636, SEQ ID NO: 640, SEQ ID NO: 700, SEQ ID NO: 740, SEQ ID NO: 832, SEQ ID NO: 965, SEQ ID NO: 1015, SEQ ID NO: 1065, SEQ ID NO: 1071, SEQ ID NO: 1155, SEQ ID NO: 1475, SEQ ID NO: 1508, SEQ ID NO: 1685, SEQ ID NO: 1686, SEQ ID NO: 1687, SEQ ID NO: 1688 или SEQ ID NO: 1690.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению имеет конструкцию, выбранную из группы, состоящей из конструкций, показанных на фигуре 3, где заглавная буква обозначает нуклеозид, модифицированный по сахару, а строчная буква обозначает ДНК.

В некоторых вариантах осуществления ASO, раскрытый в настоящем документе, способен снижать экспрессию белка *CAMK2D* в клетке hiPSC-CM, которая экспрессирует белок *CAMK2D*. В некоторых вариантах осуществления экспрессия белка *CAMK2D* снижена по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно на 100% по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию ASO. В некоторых вариантах осуществления ASO способен снижать экспрессию транскрипта *CAMK2D* (например, мРНК) в клетке hiPSC-CM, которая экспрессирует транскрипт *CAMK2D*. В некоторых вариантах осуществления экспрессия транскрипта *CAMK2D* снижена по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно на 100% по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию ASO.

В некоторых вариантах осуществления ASO имеет от 14 до 20 нуклеотидов в длину. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность ASO содержит одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления модифицировано по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в ASO по настоящему изобретению представляет собой фосфоротиоатную связь.

Настоящее изобретение также обеспечивает конъюгат, содержащий описанный в настоящем документе ASO, при этом ASO ковалентно присоединен по меньшей мере к одному нуклеотидному или непонуклеотидному фрагменту. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидный или непонуклеотидный фрагмент содержит белок, цепь жирной кислоты, сахарный остаток, гликопротеин, полимер или любые их комбинации.

В настоящем документе также обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая ASO или конъюгат, как раскрыто в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, калиевую соль или аммониевую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, кроме того, содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист SAMK2D. В некоторых вариантах осуществления антагонист SAMK2D представляет собой антитело против SAMK2d или его фрагмент.

Настоящее раскрытие, кроме того, обеспечивает набор, содержащий ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию, как раскрыто в настоящем документе, и инструкции по применению. Также, раскрыт диагностический набор, содержащий ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и инструкции по применению.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования или снижения экспрессии белка SAMK2D в клетке, включающему введение ASO, конъюгата или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, в клетку, экспрессирующую белок SAMK2D, при этом после введения экспрессия белка SAMK2D в клетке ингибируется или снижается. В некоторых аспектах настоящее

изобретение относится к способу *in vitro* ингибирования или снижения экспрессии белка *SAMK2D* в клетке, включающему приведение в контакт *ASO*, конъюгата или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с клеткой, экспрессирующей белок *SAMK2D*, при этом после контактирования экспрессия белка *SAMK2D* в клетке ингибируется или снижается. В некоторых вариантах осуществления *ASO* ингибирует или снижает экспрессию транскрипта *SAMK2D* (например, мРНК) в клетке после введения. В некоторых вариантах осуществления экспрессия транскрипта *SAMK2D* (например, мРНК) снижается по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно на 100% после введения по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию *ASO*. В некоторых вариантах осуществления экспрессия белка *SAMK2D* снижена по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 99% или примерно на 100% после введения по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию *ASO*. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку сердца, например hiPSC-CM.

В настоящем документе обеспечен способ уменьшения, ослабления или лечения одного или нескольких симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества *ASO*, конъюгата или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также обеспечивает применение *ASO*, конъюгата или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство предназначено для лечения сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления *ASO*, конъюгат или фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию предназначены для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления *ASO*, конъюгат или фармацевтическая композиция, раскрытые в

настоящем документе, предназначены для применения в терапии сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание или нарушение включает болезнь коронарной артерии, инсульт, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную аритмию, врожденное заболевание сердца, кардит с пороком клапанов сердца, аневризмы аорты, заболевание периферической артерии, тромбоэмболическое заболевание, венозный тромбоз или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность включает левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFGrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF), гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертоническую болезнь сердца (HND) или гипертрофическую гиперчувствительную кардиомиопатию.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят внутрисердечно, перорально, парентерально, интратекально, интрацеребровентрикулярно, пульмонально, местно или внутрижелудочно.

Краткое описание фигур

На фигурах 1A и 1B показаны иллюстративные ASO, нацеленные на пре-мРНК *CAMK2D*. На фигуре 1A показаны ASO, нацеленные на единственный сайт в пределах пре-мРНК *CAMK2D*. На фигуре 1B показаны ASO, нацеленные на несколько сайтов (*m.e.* два или три) в пределах пре-мРНК *CAMK2D*. Каждый столбец на фигурах 1A и 1B показывает номер SEQ ID, обозначенный только для последовательности ASO, начальные и конечные положения мишени в последовательности пре-мРНК *CAMK2D* (на фигуре 1B несколько сайтов-мишеней обозначены как #1, #2 или #3), последовательность ASO без какой-либо конкретной конструкции или химической структуры, номер ASO (номер ASO) и последовательность ASO с химической структурой.

На фигуре 2 показано процентное снижение экспрессии мРНК *CAMK2D* в клетках HEK293 (ось y) и относительное положение ASO на транскрипте *CAMK2D* (ось x). Каждый кружок представляет собой отдельный ASO. Как дополнительно описано в примере 2, клетки HEK293 обрабатывали 25 мкМ ASO, и экспрессия мРНК *CAMK2D* (нормализованная к GAPDH) показана в виде процента от контроля.

На фигуре 3 показаны некоторые иллюстративные ASO с их конструкциями. Каждый столбец на фигуре 3 показывает SEQ ID NO только для последовательности ASO, начальное и конечное положения мишени в последовательности пре-мРНК *CAMK2D* (где ASO связывается с несколькими сайтами (см. фигуру 1B), представлены иллюстративные начальные и конечные положения мишени), номер конструкции ASO (номер DES), последовательность ASO с конструкцией и номер ASO (ASO No).

На фигуре 4 показано процентное снижение экспрессии мРНК *CAMK2D* как в клетках HEK293, так и в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM), после культивирования *in vitro* с различными ASO, как описано в примерах 2 и 3. Клетки обрабатывали 25 мкМ (HEK293) или 500 нМ (hiPSC-CM) ASO, и экспрессия мРНК *CAMK2D* (нормализованная к GAPDH) показана в виде процента от контроля. Если значение не указано, конкретный ASO не тестировали в конкретных условиях.

На фигуре 5 показана активность иллюстративных ASO в отношении уровня экспрессии мРНК *CAMK2D* у мышей C57BL/6JWom через одну неделю после подкожного введения. Уровень экспрессии мРНК *CAMK2D* нормализован к GAPDH и затем показан относительно контрольной группы (*m.e.* образцов, обработанных солевым раствором).

Подробное описание изобретения

I. Определения

Следует отметить, что термин «а» или «an» относится к одному или нескольким из этих объектов; например, «нуклеотидная последовательность» означает одну или несколько нуклеотидных последовательностей. По существу, термины «а» (или «an»), «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут быть использованы в настоящем документе взаимозаменяемо.

Кроме того, «и/или» при использовании в настоящем документе следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, подразумевается, что термин «и/или», используемый в таком выражении, как «А и/или В» в настоящем документе,

включает «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», включает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

Должно быть понятно, что везде, где аспекты описываются в настоящем документе выражением «содержащий», также предусмотрены аналогичные аспекты, описываемые терминами «состоящий из» и/или «состоящий главным образом из».

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивает специалиста общим словарем многих терминов, используемых в данном изобретении.

Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в форме, принятой согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, нуклеотидные последовательности записаны слева направо в направлении от 5' к 3'. Аминокислотные последовательности записаны слева направо в направлении от амино- к карбокси-концу. Приведенные в настоящем документе заголовки не ограничивают различные аспекты изобретения, которые могут обеспечиваться ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определяемые непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на описание во всей его полноте.

Термин «приблизительно» используется в настоящем документе в значении примерно, в районе, грубо говоря или около. Когда термин «приблизительно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя его границы выше и ниже указанных числовых значений. В общем, термин «приблизительно» используется для изменения числового значения выше и ниже указанного значения путем отклонения, например, на 10 процентов, в большую или меньшую сторону (больше или меньше). Например, если указано, что «ASO снижает экспрессию белка SAMK2d в клетке после введения ASO по меньшей мере примерно на 60%», подразумевается, что уровни SAMK2D снижаются в диапазоне от 50% до 70%.

Термин «нуклеиновые кислоты» или «нуклеотиды» предназначен для охвата множества нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления термин «нуклеиновые кислоты» или «нуклеотиды» относится к последовательности-мишени, *например*, пре-мРНК, мРНК или ДНК *in vivo* или *in vitro*. Когда термин относится к нуклеиновым кислотам или нуклеотидам в последовательности-мишени, нуклеиновые кислоты или нуклеотиды могут представлять собой природные последовательности внутри клетки. В других вариантах осуществления «нуклеиновые кислоты» или «нуклеотиды» относятся к последовательности в ASO по изобретению. Когда термин относится к последовательности в ASO, нуклеиновые кислоты или нуклеотиды не являются природными, *то есть* синтезированы химическим путем, продуцированы ферментативно, продуцированы рекомбинантно или с помощью любой их комбинации. В одном варианте осуществления нуклеиновые кислоты или нуклеотиды в ASO получены синтетически или рекомбинантно, но не представляют собой природную последовательность или ее фрагмент. В другом варианте осуществления нуклеиновые кислоты или нуклеотиды в ASO не являются природными, так как они содержат по меньшей мере один аналог нуклеотида, который не встречается в природе. Термин «нуклеиновая кислота» или «нуклеозид» относится к одному сегменту нуклеиновой кислоты, *например*, ДНК, РНК или их аналогу, присутствующему в полинуклеотиде. «Нуклеиновая кислота» или «нуклеозид» включает встречающиеся в природе нуклеиновые кислоты или не встречающиеся в природе нуклеиновые кислоты. В некоторых вариантах осуществления термины «нуклеотид», «звено» и «мономер» используются взаимозаменяемо. Следует понимать, что упоминании последовательности нуклеотидов или мономеров имеют в виду последовательность оснований, таких как А, Т, G, С или U, и их аналоги.

Термин «нуклеотид», используемый в настоящем документе, относится к гликозиду, содержащему сахарный фрагмент, фрагмент основания и ковалентно связанную группу (связывающую группу), такую как фосфатная или фосфоротиоатная межнуклеотидная связывающая группа, и охватывает как встречающиеся в природе нуклеотиды, такие как ДНК или РНК, так и не встречающиеся в природе нуклеотиды, содержащие модифицированные сахарные и/или основные фрагменты, которые также называются в настоящем документе как «аналоги нуклеотидов». В настоящем документе единичный нуклеотид (звено) также может называться мономером или звеном нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления термин «аналоги нуклеотидов» относится к нуклеотидам, имеющим модифицированные сахарные

фрагменты. Неограничивающие примеры нуклеотидов, содержащих модифицированные сахарные фрагменты (*например*, LNA), раскрыты в другом месте в настоящем документе. В других вариантах осуществления термин «аналоги нуклеотидов» относится к нуклеотидам, имеющим модифицированные фрагменты азотистых оснований. Нуклеотиды, имеющие модифицированные фрагменты азотистых оснований, включают, но без ограничения, 5-метил-цитозин, изоцитозин, псевдоизоцитозин, 5-бромурацил, 5-пропинилурацил, 6-аминопурин, 2-аминопурин, инозин, диаминопурин и 2-хлор-6-аминопурин.

Термин «нуклеозид», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения гликозида, содержащего сахарный фрагмент и фрагмент основания, и, следовательно, может быть использован для обозначения нуклеотидных звеньев, которые ковалентно связаны межнуклеотидными связями между нуклеотидами ASO. В области биотехнологии термин «нуклеотид» часто используется для обозначения мономера или звена нуклеиновой кислоты. В контексте ASO термин «нуклеотид» может относиться только к основанию, *т.е.* к последовательности азотистого основания, содержащего цитозин (ДНК и РНК), гуанин (ДНК и РНК), аденин (ДНК и РНК), тимин (ДНК) и урацил (РНК), в котором присутствие сахарного остова и межнуклеотидных связей является неявным. Подобным образом, особенно в случае олигонуклеотидов, где одна или несколько межнуклеотидных связывающих групп модифицированы, термин «нуклеотид» может относиться к «нуклеозиду». Например, термин «нуклеотид» может быть использован даже при указании присутствия или природы связей между нуклеозидами.

Термин «длина нуклеотида» в контексте настоящего описания означает общее количество нуклеотидов (мономеров) в заданной последовательности. Например, последовательность tacatattatattactcctc (SEQ ID NO: 158) имеет 20 нуклеотидов; таким образом, длина нуклеотида в последовательности равна 20. Таким образом, термин «длина нуклеотида» используют в настоящем документе взаимозаменяемо с «числом нуклеотидов».

Специалисту в данной области будет понятно, что 5'-концевой нуклеотид олигонуклеотида не содержит 5'-межнуклеотидную связывающую группу, хотя он может содержать 5'-концевую группу.

Термин «алкил», при использовании в настоящем документе отдельно или в комбинации, означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-8 атомов углерода, в частности, алкильную группу с прямой или

разветвленной цепью, содержащую 1-6 атомов углерода, и более конкретно алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-4 атома углерода. Примерами C₁-C₈ алкильных групп с прямой и разветвленной цепью являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изомерные пентилы, изомерные гексилы, изомерные гептилы и изомерные октилы, в частности, метил, этил, пропил, бутил и пентил. Конкретными примерами алкила является метил. Другими примерами алкила являются моно, ди или трифторметил, этил или пропил, такой как циклопропил (cPr), или моно, ди или трифторциклопропил.

Термин «алкокси», отдельно или в комбинации, означает группу формулы алкил-О-, где термин «алкил» имеет значение, указанное выше, такое как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. В частности, «алкокси» представляет собой метокси.

Термин «окси», отдельно или в комбинации, означает группу -О-.

Термин «алкенил», отдельно или в комбинации, означает углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий олефиновую связь и до 8, предпочтительно до 6, в частности, предпочтительно до 4 атомов углерода. Примерами алкенильных групп являются этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил и изобутенил.

Термин «алкинил», отдельно или в комбинации, означает углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий тройную связь и до 8, предпочтительно до 6, особенно предпочтительно до 4 атомов углерода.

Термины «галоген» или «галогено», отдельно или в комбинации, означают фтор, хлор, бром или йод и, в частности, фтор, хлор или бром, более конкретно, фтор и хлор, например, фтор. Термин «галогено» в комбинации с другой группой обозначает замещение указанной группы по меньшей мере одним галогеном, в частности, замещение одним-пятью галогенами, в частности, одним-четырьмя галогенами, *т.е.* одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами. Термины «гидроксил» и «гидрокси», отдельно или в комбинации, обозначают группу -ОН.

Термины «тиогидроксил» и «тиогидрокси», отдельно или в комбинации, обозначают группу -SH.

Термин «карбонил», отдельно или в комбинации, означает группу -C(O)-.

Термин «карбокси» или «карбоксил», отдельно или в комбинации, означает группу -COOH.

Термин «амино», отдельно или в комбинации, означает первичную аминогруппу (-NH₂), вторичную аминогруппу (-NH-) или третичную аминогруппу (-N-).

Термин «алкиламино», отдельно или в комбинации, означает аминогруппу, как определено выше, замещенную одной или двумя алкильными группами, как определено выше.

Термин «аминокарбонил», отдельно или в комбинации, означает группу -C(O)-NH₂.

Термин «сульфонил», отдельно или в комбинации, означает группу -SO₂.

Термин «сульфинил», отдельно или в комбинации, означает группу -SO-

Термин «сульфанил», отдельно или в комбинации, означает группу -S-

Термин «циано», отдельно или в комбинации, означает группу -CN.

Термин «азидо», отдельно или в комбинации, означает группу -N₃.

Термин «нитро», отдельно или в комбинации, означает группу NO₂.

Термин «формил» отдельно или в комбинации, означает группу -C(O)H.

Термин «арил», отдельно или в комбинации, означает одновалентную ароматическую карбоциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую 6-10 кольцевых атомов углерода, необязательно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила и формила. Примеры арила включают фенил и нафтил, в частности, фенил.

Термин «гетероарил», отдельно или в комбинации, означает одновалентную ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему из 5-12 кольцевых атомов, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, необязательно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила и формила. Примеры гетероарила включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пирозинил, пирозолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, азепинил, диазепинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил,

бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, карбазолил или акридинил.

Термин «гетероцикл», отдельно или в комбинации, означает одновалентную неароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему из 5-12 кольцевых атомов, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, необязательно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила и формила.

Термин «защитная группа», отдельно или в комбинации, означает группу, которая селективно блокирует реакционноспособный участок в многофункциональном соединении таким образом, что химическая реакция может быть осуществлена селективно в другом незащищенном реакционноспособном участке. Защитные группы могут быть удалены. Примеры защитных групп включают амино-защитные группы, карбокси-защитные группы или гидрокси-защитные группы.

Если одно из исходных веществ или соединений по изобретению содержит одну или несколько функциональных групп, которые являются нестабильными или реакционноспособными в реакционных условиях одной или нескольких стадий реакции, соответствующие защитные группы (как описано, *например*, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) могут быть введены до применения способов на критической стадии, хорошо известных в данной области. Такие защитные группы могут быть удалены на последующей стадии синтеза с использованием стандартных способов, описанных в литературе. Примерами защитных групп являются трет-бутоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), карбобензилокси (Cbz) и п-метоксибензилоксикарбонил (Moz).

Описанные в настоящем документе соединения могут содержать несколько асимметрических центров и могут присутствовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Термин «асимметрический атом углерода» означает атом углерода с четырьмя различными заместителями. Согласно конвенции Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может иметь конфигурацию «R» или «S».

Используемый в настоящем документе термин «бициклический сахар» относится к модифицированному сахарному фрагменту, содержащему 4-7-членное кольцо, содержащее мостик, соединяющий два атома 4-7-членного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклической структуры. В некоторых вариантах осуществления мостик соединяет C2' и C4' рибозного сахарного кольца нуклеозида (*m.e.* 2'-4' мостик), как наблюдается в LNA-нуклеозидах.

Используемый в настоящем документе термин «кодирующая область» или «кодирующая последовательность» представляет собой часть полинуклеотида, которая состоит из кодонов, транслируемых в аминокислоты. Хотя «стоп-кодон» (TAG, TGA или TAA) обычно не транслируется в аминокислоту, его можно рассматривать как часть кодирующей области, но любые фланкирующие последовательности, например, промоторы, сайты связывания рибосом, терминаторы транскрипции, интроны, нетранслируемые области («UTR») и т.п. не являются частью кодирующей области. Границы кодирующей области обычно определяются стартовым кодоном на 5'-конце, кодирующим амино-конец полученного полипептида, и стоп-кодоном трансляции на 3'-конце, кодирующим карбоксильный конец полученного полипептида.

Термин «некодирующая область», используемый в настоящем документе, означает нуклеотидную последовательность, которая не является кодирующей областью. Примеры некодирующих областей включают, но без ограничения, промоторы, сайты связывания рибосом, терминаторы транскрипции, интроны, нетранслируемые области («UTR»), некодирующие экзоны и т.п. Некоторые из экзонов могут быть целой или частью 5' нетранслируемой области (5' UTR) или 3' нетранслируемой области (3' UTR) каждого транскрипта. Нетранслируемые области важны для эффективной трансляции транскрипта и для контроля скорости трансляции и периода полужизни транскрипта.

Термин «область» при использовании в контексте нуклеотидной последовательности относится к участку этой последовательности. Например, фраза «область в пределах нуклеотидной последовательности» или «область в пределах комплемента нуклеотидной последовательности» относится к последовательности, более короткой, чем нуклеотидная последовательность, но длиннее, чем по меньшей мере 10 нуклеотидов, расположенных в пределах конкретной нуклеотидной последовательности или комплемента нуклеотидной последовательности, соответственно. Термин «под-последовательность» или «подпоследовательность» также может относиться к области нуклеотидной последовательности.

Термин «по ходу транскрипции» при обращении к нуклеотидной последовательности означает, что нуклеиновая кислота или нуклеотидная последовательность расположена с 3'-конца относительно рассматриваемой нуклеотидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления расположенные по ходу транскрипции нуклеотидные последовательности относятся к последовательностям, которые следуют за сайтом инициации транскрипции. Например, иницирующий кодон трансляции гена находится по ходу транскрипции относительно сайта инициации транскрипции.

Термин «против хода транскрипции» относится к нуклеотидной последовательности, которая расположена с 5'-конца относительно рассматриваемой нуклеотидной последовательности.

Используемый в настоящем документе термин «регуляторная область» относится к нуклеотидным последовательностям, расположенным против хода транскрипции (5'-некодирующие последовательности), в рамках или по ходу транскрипции (3'-некодирующие последовательности) кодирующей области, и которые оказывают влияние на транскрипцию, процессинг РНК, стабильность или трансляцию связанной с ней кодирующей области. Регуляторные области могут включать промоторы, трансляционные лидерные последовательности, интроны, последовательности распознавания полиаденилирования, сайты процессинга РНК, участки связывания эффекторов, UTR и структуры типа «стебель-петля». Если кодирующая область предназначена для экспрессии в эукариотической клетке, сигнальная последовательность полиаденилирования и последовательность терминации транскрипции обычно расположены в направлении 3' относительно кодирующей последовательности.

Термин «транскрипт», используемый в настоящем документе, может относиться к первичному транскрипту, который синтезируется путем транскрипции ДНК и становится информационной РНК (мРНК) после процессинга, *т.е.* предшественником матричной РНК (пре-мРНК), и самой процессированной мРНК. Термин «транскрипт» может быть использован взаимозаменяемо с «пре-мРНК» и «мРНК». После того, как нити ДНК транскрибируются в первичные транскрипты, вновь синтезированные первичные транскрипты модифицируются несколькими способами для преобразования в их зрелые функциональные формы с образованием различных белков и РНК, таких как mRNA, tRNA, rRNA, lncRNA, miRNA, и других. Таким образом, термин «транскрипт» может включать экзоны, интроны, 5' UTR и 3' UTR.

Используемый в настоящем документе термин «экспрессия» относится к процессу, посредством которого полинуклеотид продуцирует генный продукт, например, РНК или полипептид. Он включает, без ограничения, транскрипцию полинуклеотида в информационную РНК (мРНК) и трансляцию мРНК в полипептид. При помощи экспрессии получают «генный продукт». В контексте настоящего описания генный продукт может представлять собой нуклеиновую кислоту, *например*, информационную РНК, полученную путем транскрипции гена, или полипептид, транслируемый с транскрипта. Описанные в настоящем документе генные продукты дополнительно включают нуклеиновые кислоты, прошедшие посттранскрипционные модификации, *например*, полиаденилирование или сплайсинг, или полипептиды, прошедшие посттрансляционные модификации, *например*, метилирование, гликозилирование, добавление липидов, объединение с другими белковыми субъединицами или протеолитическое расщепление.

Термины «идентичный» или процент «идентичности» в контексте двух или более нуклеиновых кислот относятся к двум или более последовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми при сравнении и выравнивании (вводя пробелы, если необходимо) для максимального соответствия, без учета каких-либо консервативных аминокислотных замен как части идентичности последовательности. Процент идентичности может быть измерен с помощью программного обеспечения или алгоритмов сравнения последовательностей или путем визуального осмотра. В данной области известны различные алгоритмы и программное обеспечение, которые можно использовать для выравнивания аминокислотных или нуклеотидных последовательностей.

Одним из таких неограничивающих примеров алгоритма выравнивания последовательностей является алгоритм, описанный в Karlin *et al.*, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:2264-2268, с изменениями в Karlin *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:5873-5877, и включенный в программы NBLAST и XBLAST (Altschul *et al.*, 1991, *Nucleic Acids Res.*, 25: 3389-3402). В некоторых вариантах осуществления можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul *et al.*, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-3402. BLAST-2, WU-BLAST-2 (Altschul *et al.*, 1996, *Methods in Enzymology*, 266: 460-480), ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, California) или Megalign (DNASTAR) являются дополнительными общедоступными программами, которые можно использовать для выравнивания последовательностей. В некоторых вариантах

осуществления процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определяется с использованием программы GAP в пакете программного обеспечения GCG (*например*, с использованием матрицы NWSgapdna.CMP и веса пробела 40, 50, 60, 70 или 90, и веса длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6). В некоторых альтернативных вариантах осуществления программа GAP в пакете программного обеспечения GCG, которая включает алгоритм Needleman и Wunsch (*J. Mol. Biol.* (48):444-453 (1970)), может быть использована для определения процентной идентичности между двумя аминокислотными последовательностями (*например*, с использованием либо матрицы BLOSUM 62, либо матрицы PAM250, и веса пробела 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и веса длины 1, 2, 3, 4, 5). Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления процент идентичности между нуклеотидными или аминокислотными последовательностями определяют с использованием алгоритма Майерса и Миллера (CABIOS, 4: 11-17 (1989)). Например, процент идентичности может быть определен с помощью программы ALIGN (версия 2.0) и использования таблицы веса остатков PAM120, штрафа за длину пропуска 12 и штрафа за пропуск 4. Специалист в данной области сможет определить соответствующие параметры для максимального выравнивания с помощью конкретного программного обеспечения для выравнивания. В некоторых вариантах осуществления используются параметры по умолчанию программного обеспечения для выравнивания.

В некоторых вариантах осуществления процент идентичности «X» первой нуклеотидной последовательности второй нуклеотидной последовательности рассчитывается как $100 \times (Y/Z)$, где Y - количество аминокислотных остатков, оцениваемых как идентичные совпадения при выравнивании первой и второй последовательностей (выровненных путем визуальной оценки или с помощью конкретной программы выравнивания последовательностей), и Z - общее количество остатков во второй последовательности. Если длина первой последовательности больше, чем длина второй последовательности, процент идентичности первой последовательности второй последовательности будет выше, чем процент идентичности второй последовательности первой последовательности.

Различные области в пределах единичной полинуклеотидной последовательности-мишени, которые выравнивают с полинуклеотидной эталонной последовательностью, могут иметь, каждая, свой собственный процент идентичности последовательностей. Следует отметить, что величина процента идентичности последовательностей округляется до ближайшего десятичного знака. Например, 80,11,

80,12, 80,13 и 80,14 округляются до 80,1, а 80,15, 80,16, 80,17, 80,18 и 80,19 округляются до 80,2. Следует также отметить, что длина всегда выражается целым числом.

Используемые в настоящем документе термины «гомологичный» и «гомология» являются взаимозаменяемыми с терминами «идентичность» и «идентичный».

Термин «встречающийся в природе вариант» относится к вариантам полипептидной последовательности *SAMK2D* или последовательности нуклеиновой кислоты *SAMK2D* (*например*, транскрипту), которые существуют в природе в пределах определенной таксономической группы, такой как млекопитающие, такие как мышь, обезьяна и человек. Обычно, при упоминании «встречающихся в природе вариантах» полинуклеотида, этот термин также может охватывать любой аллельный вариант *SAMK2D*-кодирующей геномной ДНК, который находится в хромосомном положении 4q26 (*т.е.* остатки 113451032-113761927 в GenBank под номером доступа NC_000004.12) посредством хромосомной транслокации или дупликации, и РНК, *например*, полученную из нее мРНК. «Встречающиеся в природе варианты» могут также включать варианты, полученные в результате альтернативного сплайсинга мРНК *SAMK2D*. При ссылке на конкретную полипептидную последовательность, *например*, термин также включает встречающиеся в природе формы белка, которые, следовательно, могут подвергаться процессингу, *например*, путем ко- или посттрансляционных модификаций, таких как расщепление сигнального пептида, протеолитическое расщепление, гликозилирование и *т.д.*

При определении степени «комплементарности» между ASO по изобретению (или их областями) и целевой областью нуклеиновой кислоты, которая кодирует *SAMK2D* млекопитающих (*например*, ген *SAMK2D*), *например*, раскрытых в настоящем документе, степень «комплементарности» (также, «гомология» или «идентичность») выражается как процентная идентичность (или процентная гомология) между последовательностью ASO (или ее областью) и последовательностью целевой области (или обратным комплементом целевой области), которая лучше всего выравнивается с ней. Процент рассчитывают путем подсчета количества выровненных оснований, которые идентичны между двумя последовательностями, деления на общее количество смежных мономеров в ASO и умножения на 100. При таком сравнении, если существуют пробелы, предпочтительно, чтобы такие пробелы представляли собой просто несовпадения, а не области, где

количество мономеров в пробеле различается между ASO по настоящему изобретению и целевой областью.

Термин «комплемент», используемый в настоящем документе, означает последовательность, которая комплементарна эталонной последовательности. Хорошо известно, что комплементарность является основным принципом репликации и транскрипции ДНК, поскольку это свойство является общим для двух последовательностей ДНК или РНК, таким образом, что при их выравнивании антипараллельно друг другу, нуклеотидные основания в каждом положении в последовательностях будут комплементарными, как будто вы смотрите в зеркало и видите отражение. Поэтому, например, комплемент последовательности 5'"ATGC"3' может быть записан как 3'"TACG"5' или 5'"GCAT"3'. Термины «обратный комплемент», «обратно комплементарный» и «обратная комплементарность», используемые в настоящем документе, являются взаимозаменяемыми с терминами «комплемент», «комплементарный» и «комплементарность». В некоторых вариантах осуществления термин «комплементарный» относится к 100% соответствию или комплементарности (*т.е.* полностью комплементарной) непрерывной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта *SAMK2D*. В некоторых вариантах осуществления термин «комплементарный» относится по меньшей мере к примерно 80%, по меньшей мере к примерно 85%, по меньшей мере к примерно 90%, по меньшей мере к примерно 91%, по меньшей мере к примерно 92%, по меньшей мере к примерно 93%, по меньшей мере к примерно 94%, по меньшей мере к примерно 95%, по меньшей мере к примерно 96%, по меньшей мере к примерно 97%, по меньшей мере к примерно 98% или по меньшей мере к примерно 99% соответствия или комплементарности непрерывной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта *SAMK2D*.

Термины «соответствующая» и «соответствует» при ссылке на две отдельные последовательности нуклеиновых кислот или нуклеотидные последовательности могут быть использованы для уточнения областей последовательностей, которые соответствуют или сходны друг другу на основании гомологии и/или функциональности, хотя нуклеотиды конкретных последовательностей могут быть пронумерованы по-разному. Например, различные изоформы транскрипта гена могут иметь схожие или консервативные части нуклеотидных последовательностей, нумерация которых может отличаться в соответствующих изоформах на основе альтернативного сплайсинга и/или других модификаций. Кроме того, признано, что

при характеристике нуклеиновой кислоты или нуклеотидной последовательности могут быть использованы различные системы нумерации (*например*, транскрипт гена и определение того, начинать ли нумерацию последовательности с кодона начала трансляции или включать 5'UTR). Кроме того, признано, что нуклеиновая кислота или нуклеотидная последовательность различных вариантов гена или транскрипта гена может варьироваться. Однако, в контексте настоящего описания, области вариантов, которые имеют общую гомологию и/или функциональность нуклеиновых кислот или нуклеотидных последовательностей, считаются «соответствующими» друг другу. Например, нуклеотидная последовательность транскрипта *SAMK2D*, соответствующая нуклеотидам от X до Y из SEQ ID NO: 1 («эталонная последовательность»), относится к последовательности транскрипта *SAMK2d* (*например*, пре-мРНК или мРНК *SAMK2D*), которая имеет идентичную последовательность или сходную последовательность с нуклеотидами X-Y последовательности SEQ ID NO: 1, где X представляет собой сайт начала, и Y представляет собой сайт конца (как показано на фигурах 1A и 1B). Специалист в данной области может идентифицировать соответствующие остатки X и Y в последовательности транскрипта *SAMK2D* путем выравнивания последовательности транскрипта *SAMK2D* с SEQ ID NO: 1.

Термины «соответствующий нуклеотидный аналог» и «соответствующий нуклеотид» предназначены для обозначения того, что азотистое основание в нуклеотидном аналоге и нуклеотид природного происхождения обладают одинаковой способностью к спариванию или гибридизации. Например, когда 2-дезоксирибозная единица нуклеотида связана с аденином, «соответствующий нуклеотидный аналог» содержит пентозную единицу (отличную от 2-дезоксирибозы), связанную с аденином.

Термин «номер DES» или «DES No.», используемый в настоящем документе, относится к уникальному номеру, присвоенному нуклеотидной последовательности, имеющей определенный набор нуклеозидов (*например*, ДНК) и нуклеозидных аналогов (*например*, LNA). Как используется в настоящем документе, дизайн ASO показан с помощью комбинации букв верхнего и нижнего регистра. Например, DES-0231 относится к последовательности ASO tacatattatattactcctc (SEQ ID NO: 158) с дизайном ASO LLLDDDDDDDDDDDDLLL (*m.e.* TACatattatattactcCTC), где L (*m.e.* заглавная буква) обозначает нуклеозидный аналог (*например*, LNA), и буква D (*m.e.* строчная буква) обозначает нуклеозид (*например*, ДНК).

Аннотация химии ASO представляет собой следующую: бета-D-окси LNA нуклеотиды обозначаются OхyB, где B обозначает нуклеотидное основание, такое как

тимин (Т), уридин (U), цитозин (С), 5-метилцитозин (МС), аденин (А) или гуанин (G) и, таким образом, включают ОхуА, ОхуТ, ОхуМС, ОхуС и ОхуG. Нуклеотиды ДНК обозначаются DNA_b, где строчная буква b обозначает нуклеотидное основание, такое как тимин (Т), уридин (U), цитозин (С), 5-метилцитозин (Mc), аденин (А) или гуанин (G), и, таким образом, включают DNA_a, DNA_t, DNA и DNA_g. Буква М перед С или с обозначает 5-метилцитозин. Буква «s» обозначает фосфоротиоатную межнуклеотидную связь.

Термин «номер ASO» или «ASO No.», используемый в настоящем документе, относится к уникальному номеру, присвоенному нуклеотидной последовательности, имеющей подробную химическую структуру компонентов, *например*, нуклеозидов (*например*, ДНК), аналогов нуклеозидов (*например*, бета-D-окси-LNA), азотистого основания (*например*, А, Т, G, С, U или МС) и структуру остова (*например*, фосфоротиоат или фосфородиэфир). *Например*, ASO-0231 может относиться к ОхуTs ОхуAs ОхуМСs DNA_as DNA_ts DNA_as DNA_ts DNA_ts DNA_as DNA_ts DNA_as DNA_ts DNA_ts DNA_as DNA_cs DNA_ts DNA_cs ОхуМСs ОхуTs ОхуМС.

«Активность» обычно выражается величиной IC₅₀ или EC₅₀ в мкМ, нМ или пМ, если не указано иное. Активность также может быть выражена в процентах ингибирования. IC₅₀ представляет собой это среднюю ингибирующую концентрацию терапевтической молекулы. EC₅₀ представляет собой среднюю эффективную концентрацию терапевтической молекулы относительно носителя или контроля (*например*, солевого раствора). В функциональных анализах IC₅₀ представляет собой концентрацию терапевтической молекулы, которая уменьшает биологический ответ, *например*, транскрипцию мРНК или экспрессию белка, на 50% от биологического ответа, который достигается с помощью терапевтической молекулы. В функциональных анализах EC₅₀ представляет собой концентрацию терапевтической молекулы, которая вызывает 50% биологического ответа, *например*, транскрипцию мРНК или экспрессию белка. Значения IC₅₀ или EC₅₀ могут быть вычислены различными способами, известными в данной области.

Используемый в настоящем документе термин «ингибирование», *например*, экспрессии транскрипта гена *SAMK2D* и/или белка SAMK2D, относится к ASO, снижающему экспрессию транскрипта гена *SAMK2D* и/или белка SAMK2D в клетке или ткани. В некоторых вариантах осуществления термин «ингибирование» относится к полному ингибированию (100% ингибирование или необнаруживаемый уровень) транскрипта гена *SAMK2D* или белка SAMK2D. В других вариантах осуществления

термин «ингибирование» относится по меньшей мере к 5%, по меньшей мере к 10%, по меньшей мере к 15%, по меньшей мере к 20%, по меньшей мере к 25%, по меньшей мере к 30%, по меньшей мере к 35%, по меньшей мере к 40%, по меньшей мере к 45%, по меньшей мере к 50%, по меньшей мере к 60%, по меньшей мере к 70%, по меньшей мере к 80%, по меньшей мере к 90%, по меньшей мере к 95% или по меньшей мере к 99% ингибирования транскрипта гена *SAMK2D* и/или экспрессии белка SAMK2D в клетке или ткани.

Под «субъектом», или «индивидуумом», или «животным», или «пациентом», или «млекопитающим» подразумевается любой субъект, особенно млекопитающее, для которого желательна диагностика, прогнозирование или лечение. Субъекты-млекопитающие включают людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, спортивных животных и животных зоопарков, включая, например, людей, не относящихся к человеку приматов, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупный рогатый скот, медведей и т.д.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к препарату, который находится в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента быть эффективной, и которая не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому будет введена композиция. Такая композиция может быть стерильной.

«Эффективное количество» ASO, как раскрыто в настоящем документе, представляет собой количество, достаточное для выполнения конкретно заявленной цели. «Эффективное количество» может быть определено эмпирически и обычным способом в зависимости от заявленной цели.

Такие термины, как «лечение» или «терапия», или «лечить», или «облегчать», или «облегчение», относятся как к (1) терапевтическим мерам, которые излечивают, замедляют, уменьшают симптомы и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или нарушения, так и к (2) профилактическим или предупреждающим мерам, которые предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, нуждающиеся в лечении включают тех, кто уже имеет это нарушение; тех, кто предрасположен к приобретению нарушения; и тех, у кого это нарушение необходимо предупредить. В некоторых вариантах осуществления субъект получал успешное «лечение» заболевания или состояния, раскрытого в другом месте в настоящем документе, в соответствии со способами, представленными в настоящем документе,

если у пациента наблюдается, *например*, полное, частичное или временное облегчение или устранение симптомов, связанных с заболеванием или нарушением.

II. Антисмысловые олигонуклеотиды

В настоящем изобретении используются антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) для применения в модулировании функции молекул нуклеиновых кислот, кодирующих САМК2D млекопитающих, таких как нуклеиновая кислота САМК2D, *например*, транскрипт САМК2D, включая пре-мРНК САМК2D, и мРНК САМК2D, или встречающиеся в природе варианты таких молекул нуклеиновых кислот, кодирующих САМК2D млекопитающих. Термин «ASO» в контексте настоящего изобретения относится к молекуле, образованной путем ковалентного связывания двух или более нуклеотидов (*т.е.* олигонуклеотиду).

ASO содержит непрерывную нуклеотидную последовательность длиной от около 10 до около 30, такой как 10-20, 14-20, 16-20 или 15-25 нуклеотидов. Используемые в настоящем документе термины «антисмысловой ASO», «антисмысловой олигонуклеотид» и «олигомер» являются взаимозаменяемыми с термином «ASO».

Ссылка на номер SEQ ID включает конкретную последовательность азотистого основания, но не включает какой-либо дизайн или полную химическую структуру. Кроме того, ASO, раскрытые на фигурах в настоящем документе, показывают репрезентативный дизайн, но не ограничиваются конкретным дизайном, показанным на фигурах, если не указано иное. В настоящем документе один нуклеотид (звено) также может упоминаться как мономер или звено. Когда в данном описании делается ссылка на конкретный номер ASO, эта ссылка включает последовательность, конкретный дизайн ASO и химическую структуру. Когда в данном описании делается ссылка на конкретный номер DES, эта ссылка включает последовательность и конкретный дизайн ASO. Например, когда в формуле изобретения (или данном описании) делается ссылка на SEQ ID NO: 158, она включает только нуклеотидную последовательность tacatattatattactctc. Когда в формуле изобретения (или описании) делается ссылка на DES-0231, она включает нуклеотидную последовательность tacatattatattactctc с дизайном ASO TACatattatattactCTC. Альтернативно, дизайн ASO-0231 также может быть записан как SEQ ID NO: 158, где каждый из первого нуклеотида, второго нуклеотида, третьего нуклеотида, 18-го нуклеотида, 19-го нуклеотида и 20-го нуклеотида из 5' конца представляет собой модифицированный нуклеотид, *например*, LNA, и каждый из других нуклеотидов представляет собой

немодифицированный нуклеотид (*например*, ДНК). Номер ASO включает последовательность и дизайн ASO, а также конкретные детали ASO. Таким образом, например, ASO-0231, упомянутый в данной заявке, обозначает ОхуTs ОхуAs ОхуМСs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAs DNAts DNAs ОхуМСs ОхуTs ОхуМС, где «s» обозначает фосфориатную связь.

В различных вариантах осуществления ASO по изобретению не содержит РНК (звеньев). В некоторых вариантах осуществления ASO содержит одно или несколько звеньев ДНК. В одном варианте осуществления ASO в соответствии с изобретением представляет собой линейную молекулу или синтезируется как линейная молекула. В некоторых вариантах осуществления ASO представляет собой одноцепочечную молекулу и не содержит коротких областей, например, по меньшей мере из 3, 4 или 5 смежных нуклеотидов, которые являются комплементарными эквивалентным областям в пределах одного и того же ASO (*т.е.* дуплексы) - в этом отношении ASO не является (по существу) двухцепочечным. В некоторых вариантах осуществления ASO по существу не является двухцепочечным. В некоторых вариантах осуществления ASO не представляет собой мРНК. В различных вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению может полностью состоять из непрерывной нуклеотидной области. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ASO по существу не является комплементарным самому себе.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение включает фрагменты ASO. Например, изобретение включает по меньшей мере один нуклеотид, по меньшей мере два смежных нуклеотида, по меньшей мере три смежных нуклеотида, по меньшей мере четыре смежных нуклеотида, по меньшей мере пять смежных нуклеотидов, по меньшей мере шесть смежных нуклеотидов, по меньшей мере семь смежных нуклеотидов, по меньшей мере восемь смежные нуклеотиды или по меньшей мере девять смежных нуклеотидов ASO, описанных в настоящем документе. Фрагменты любой из последовательностей, раскрытых в настоящем документе, рассматриваются как часть изобретения.

П.А. Мишень

Соответственно, ASO по настоящему изобретению способен понижающе регулировать (*например*, снижать или устранять) экспрессию мРНК *SAMK2D* или белка. В этом отношении ASO по настоящему описанию может опосредованно влиять на ингибирование белка *SAMK2D* путем снижения уровней мРНК *SAMK2D*, обычно в

клетке млекопитающего, такой как клетка человека, такая как кардиоцит. В частности, настоящее изобретение направлено на ASO, которые нацелены на одну или несколько областей пре-мРНК *SAMK2D* (например, области интронов, области экзонов и/или области соединения экзон-интрон). Если не указано иное, термин «SAMK2D», используемый в настоящем документе, может относиться к SAMK2D от одного или нескольких видов (например, людей, не относящихся к человеку приматов, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупного рогатого скота и медведей).

Кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа типа II дельта (*SAMK2D*) также известна как CaM киназа II субъединица дельта и CamK-II субъединица дельта. Синонимы *SAMK2D* являются известными и включают CaMKII δ или SAMKD. Последовательность для гена *SAMK2D* человека можно найти в публично доступной базе данных GenBank под номером доступа NC_000004.12. Последовательность для транскрипта пре-мРНК *SAMK2D* человека (SEQ ID NO: 1) соответствует обратному комплементу остатков 113451032-113761927 NC_000004.12. Последовательность мРНК *SAMK2D* (в GenBank под номером доступа NM_001221.3) представлена в SEQ ID NO: 2, за исключением того, что нуклеотид «t» в SEQ ID NO: 2 показан как «u» в мРНК. Последовательность человеческого белка SAMK2D может быть найдена под публично доступными номерами доступа: Q13557 (каноническая последовательность, SEQ ID NO: 3), A8MVS8, Q52PK4, Q59G21, Q8N553, Q9UGH6, Q9UQE9, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Известны природные варианты продукта гена *SAMK2D* человека. Например, природные варианты человеческого белка SAMK2D могут содержать одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из: D167E, Q463E и T493I, и любых их комбинаций. Дополнительные варианты человеческого белка SAMK2D, полученные в результате альтернативного сплайсинга, также известны в данной области. Изоформа SAMK2D дельта 3 (идентификатор: Q13557-3 в UniProt) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 328-328: K → KKRKSSSSVQMM. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 4 (идентификатор: Q13557-4) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 328-328: K → KINNKANVVTSPKENIPTPAL. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 6 (идентификатор: Q13557-8) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 479-499: отсутствует. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 7

(идентификатор: Q13557-9) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 328-328: К → KKRKSSSSVQMM и 479-499: отсутствует. Последовательность изоформы САМК2D дельта 8 (идентификатор: Q13557-5) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 328-328: К → KINNKANVVTSPKENIPTPAL и 479-499: отсутствует. Последовательность изоформы САМК2D дельта 9 (идентификатор: Q13557-6) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 329-329: Е → EPQTTVIHNPДGNKE. Последовательность изоформы САМК2D дельта 10 (идентификатор: Q13557-10) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 329-329: Е → EPQTTVIHNPДGNKE и 479-499: отсутствует. Последовательность изоформы САМК2D дельта 11 (идентификатор: Q13557-11) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 328-328: К → KKRKSSSSVQMMEPQTTVIHNPДGNK. Последовательность изоформы САМК2D дельта 12 (идентификатор: Q13557-12) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 478-478: К → N и 479-499: отсутствует. Таким образом, ASO по настоящему изобретению могут быть разработаны для снижения или ингибирования экспрессии природных вариантов белка САМК2D.

Примером последовательности нуклеиновой кислоты-мишени ASO является пре-мРНК САМК2D. SEQ ID NO: 1 представляет геномную последовательность САМК2D человека (*m.e.* обратный комплемент нуклеотидов 113451032-113761927 из GenBank под номером доступа NC_000004.12). SEQ ID NO: 1 идентична последовательности пре-мРНК САМК2D, за исключением того, что нуклеотид «t» в SEQ ID NO: 1 показан как «и» в пре-мРНК. В некоторых вариантах осуществления «нуклеиновая кислота-мишень» содержит интрон нуклеиновых кислот, кодирующих белок САМК2D или их встречающихся в природе вариантов, и нуклеиновых кислот РНК, полученных из них, *например*, пре-мРНК. В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень содержит область экзона нуклеиновых кислот, кодирующих белок САМК2D, или их встречающихся в природе вариантов, и нуклеиновых кислот РНК, полученных из них, *например*, пре-мРНК. В еще других вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень содержит соединение экзон-интрон нуклеиновых кислот, кодирующих белок САМК2D или их встречающихся в природе вариантов, и нуклеиновых кислот РНК, полученных из них, *например*, пре-мРНК. В некоторых вариантах осуществления, например, при использовании в

исследованиях или диагностике «нуклеиновая кислота-мишень» может представлять собой кДНК или синтетический олигонуклеотид, полученный из указанных выше нуклеиновых кислот-мишеней ДНК или РНК. Последовательность белка CAMK2D человека, кодируемая пре-мРНК *CAMK2D*, показана как SEQ ID NO: 3. В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень содержит нетранслируемую область нуклеиновых кислот, кодирующих белок CAMK2D, или их встречающихся в природе вариантов, *например* 5' UTR, 3' UTR, или обе.

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах интронов транскрипта *CAMK2D*, *например*, SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах экзонов транскрипта *CAMK2D*, *например*, SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах соединения экзон-интрон транскрипта *CAMK2D*, *например*, SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах транскрипта *CAMK2D* (*например*, интрон, экзон или соединение экзон-интрон), *например*, SEQ ID NO: 1, где ASO имеет структуру в соответствии с формулой: 5' A-B-C 3', как описано где-либо в другом месте в настоящем документе (*например*, в Разделе II.G).

В некоторых вариантах осуществления ASO нацелен на мРНК, кодирующую конкретную изоформу белка CAMK2D (*например*, изоформу Delta 3-12). В некоторых вариантах осуществления ASO нацелен на все изоформы белка CAMK2D. В других вариантах осуществления ASO нацелен на две изоформы (*например*, изоформу дельта 3 и изоформу дельта 7, изоформу дельта 4 и изоформу дельта 8, и изоформу дельта 9 и изоформу дельта 10) белка CAMK2D.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержит непрерывную нуклеотидную последовательность (*например*, 10-30 нуклеотидов в длину), которая комплементарна последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта *CAMK2D*, *например*, области, соответствующей SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления ASO содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая гибридизируется с последовательностью нуклеиновой кислоты, или областью в пределах последовательности, транскрипта *CAMK2D* («областью-мишенью»), при этом последовательность нуклеиновой кислоты соответствует следующим нуклеотидам: (i) нуклеотиды 625-842 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1398-59755 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61817-104725 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112162-118021 из SEQ ID

NO: 1; (v) нуклеотиды 119440-135219 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137587-157856 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159191-266174 из SEQ ID NO: 1; и (viii) нуклеотиды 272788-310949 из SEQ ID NO: 1, и при этом, необязательно, ASO имеет одну из структур, описанных в настоящем документе (*например*, Раздел II.G), или химическую структуру, показанную в где-либо другом месте в настоящем документе (*например*, фигуры 1A и 1B).

В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 725-742 из SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 1498-59655 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 61917-104625 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 112262-17921 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 119540-135119 из SEQ ID NO: 1. В дополнительных вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 137687-157756 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 159291-266074 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 272888-310849 из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 725-742 из SEQ ID NO: 1 \pm 10, \pm 20, \pm 30, \pm 40, \pm 50, \pm 60, \pm 70, \pm 80 или \pm 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В других вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 1498-59655 из SEQ ID NO: 1 \pm 10, \pm 20, \pm 30, \pm 40, \pm 50, \pm 60, \pm 70, \pm 80 или \pm 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 61917-104625 из SEQ ID NO: 1 \pm 10, \pm 20, \pm 30, \pm 40, \pm 50, \pm 60, \pm 70, \pm 80 или \pm 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 112262-117921 из SEQ ID NO: 1 \pm 10, \pm 20, \pm 30, \pm 40, \pm 50, \pm 60, \pm 70, \pm 80 или \pm 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 119540-135119 из SEQ ID NO: 1 \pm 10, \pm 20, \pm 30, \pm 40, \pm 50, \pm 60, \pm 70, \pm 80 или \pm 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В дополнительных вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 137687 - 157756 из SEQ ID NO: 1 \pm 10, \pm 20, \pm 30, \pm 40, \pm 50, \pm 60, \pm 70, \pm 80 или \pm 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 159291-266074

из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 272888-310849 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению гибридизируется со множеством областей-мишеней в пределах транскрипта *CAMK2D* (например, пре-мРНК, SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления ASO гибридизируется с двумя разными областями-мишенями в пределах транскрипта *CAMK2D*. В некоторых вариантах осуществления ASO гибридизируется с тремя различными областями-мишенями в пределах транскрипта *CAMK2D*. Последовательности иллюстративных ASO, которые гибридизуются со множеством областей-мишеней, и начальные/конечные сайты различных областей-мишеней представлены на фигуре 1B. В некоторых вариантах осуществления ASO, которые гибридизуются со множеством областей в пределах транскрипта *CAMK2D* (например, пре-мРНК, SEQ ID NO: 1), являются более активными (например, имеют более низкое значение EC50) в отношении снижения экспрессии *CAMK2D* по сравнению с ASO, которые гибридизуются с одной областью в пределах транскрипта *CAMK2D* (например, пре-мРНК, SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению способен гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, транскриптом *CAMK2D*) в физиологических условиях, т.е. в условиях *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению способен гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, транскриптом *CAMK2D*) *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему описанию способен гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, транскриптом *CAMK2D*) *in vitro* в жестких условиях. Условия жесткости гибридизации *in vitro* зависят, среди прочего, от продуктивного поглощения клетками, доступности РНК, температуры, свободной энергии ассоциации, концентрации соли и времени (см., например, Stanley T Crooke, Antisense Drug Technology: Principles, Strategies and Applications, 2nd Edition, CRC Press (2007)). Как правило, для гибридизации *in vitro* используются условия жесткости от высокой до умеренной, чтобы сделать возможной гибридизацию между по существу сходными нуклеиновыми кислотами, но не между несходными нуклеиновыми кислотами. Пример жестких условий гибридизации включает гибридизацию в 5X буфере физиологическом растворе цитрата натрия (SSC)

(0,75 М хлорид натрия/0,075 М цитрат натрия) в течение 1 часа при 40°C с последующей промывкой образца 10 раз в 1X SSC при 40°C и 5 раз в буфере 1X SSC при комнатной температуре. Условия гибридизации *in vivo* состоят из внутриклеточных условий (*например*, физиологического pH и внутриклеточных ионных условий), которые регулируют гибридизацию антисмысловых олигонуклеотидов с последовательностями-мишенями. Условия *in vivo* можно имитировать *in vitro* с помощью условий относительно низкой жесткости. Например, гибридизацию можно проводить *in vitro* в 2X SSC (0,3 М хлорид натрия/0,03 М цитрат натрия), 0,1% SDS при 37°C. Промывочный раствор, содержащий 4X SSC, 0,1% SDS, можно использовать при 37°C, с заключительной промывкой в 1X SSC при 45°C.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению способен нацеливаться на транскрипт *SAMK2D* одного или нескольких видов (*например*, людей, не относящихся к человеку приматов, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупного рогатого скота, медведей). В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящем документе ASO способен нацеливаться на транскрипт *SAMK2D* как человека, так и грызунов (*например*, мышей или крыс). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления ASO способен понижаяще регулировать (*например*, снижать или удалять) экспрессию мРНК или белка *SAMK2D* как у людей, так и у грызунов (*например*, мышей или крыс).

Последовательности мышинового транскрипта *SAMK2D* известны в данной области. Например, последовательность гена *SAMK2D* мыши можно найти в публично доступной базе данных GenBank под номером доступа NC_000069.6. Последовательность транскрипта пре-мРНК *SAMK2D* мыши соответствует остаткам 126596354-126846326 NC_000069.6. Последовательности транскрипта мРНК *SAMK2D* мыши (канонические и варианты) известны и доступны под номерами доступа NM_001025438.2 (каноническая последовательность), NM_001025439.2, NM_001293663.1, NM_001293664.1, NM_023813.4, NM_001346635.1, NM_001346636.1, NM_001293665.1, XM_006500836.3, XM_006500833.3, XM_006500835.3, XM_017319415.1, XM_006500818.3, XM_017319417.1, XM_017319418.1, XM_017319420.1, NM_001293666.1, XM_006500819.3, XM_017319416.1, XM_006500820.3, XM_006500822.3, XM_006500823.3, XM_006500824.3, XM_017319419.1, XM_006500826.3, XM_006500825.3, XM_006500829.3, BC052894.1, XM_006500831.3, XM_006500832.3, XM_017319422.1, XM_006500834.3, XM_006500839.3 и XM_017319421.1. Последовательность белка *SAMK2D* мыши

можно найти под общедоступными номерами доступа: Q6PHZ2 (каноническая последовательность), Q3UF87, Q3UQH9, Q5DTK4, Q8CAC5 и Q9CZE2, каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Известны три изоформы белка *SAMK2D* мыши. Последовательность изоформы дельта 6 *SAMK2D* отличается от канонической последовательности следующим образом: 478-478: К → N и 479-499: отсутствуют. Последовательность изоформы дельта 10 *SAMK2D* отличается от канонической следующим образом: 329-329: E → EPQTTVIHNPДGNKE; 478-478: К → N; и 479-499: отсутствуют. Последовательность изоформы дельта 5 *SAMK2D* отличается от канонической последовательности следующим образом: 328-328: К → KINNKANVVTSPKENIPTRALEPQTTVIHNPДGNK; 478-478: К → N; и 479-499: отсутствуют.

Последовательности транскрипта *SAMK2D* крыс также известны в данной области. Ген *SAMK2D* крыс можно найти в доступной публично базе данных GenBank под номером доступа NC_005101.4. Последовательность транскрипта пре-мРНК *SAMK2D* крысы соответствует остаткам 230900907-231132207 NC_005101.4. Последовательности транскрипта мРНК *SAMK2D* крысы (канонические и варианты) известны и доступны под номером доступа NM_012519.2 (каноническая последовательность), BC107562.1, XM_017590621.1, XM_017590605.1, XM_008761452.1, XM_017590606.1, XM_017590607.1, XM_017590608.1, XM_017590610.1, XM_017590611.1, XM_017590612.1, XM_006233285.3, XM_017590614.1, XM_017590615.1, XM_017590616.1, XM_017590613.1, XM_017590617.1, XM_017590618.1, XM_017590604.1, XM_017590609.1, XM_017590624.1, XM_017590625.1, XM_017590619.1, XM_017590620.1, XM_017590622.1 и XM_017590623.1. Последовательность крысиного белка *SAMK2D* можно найти под общедоступными номерами доступа: P15791 (каноническая последовательность), P97915, P97916, Q3B7L0, Q63904, Q63905, Q63906, Q63907 и Q63908, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Известно шесть изоформ крысиного белка *SAMK2D*. Последовательность изоформы *SAMK2D* дельта 2 отличается от канонической последовательности следующим образом: 329-362: отсутствуют. Последовательность изоформы *SAMK2D* дельта 3 отличается от канонической последовательности следующим образом: 329-335: INNKANV → KRKSSSV; 337-359: отсутствуют; и 360-362: GNK → QMM. Последовательность изоформы *SAMK2D* дельта 4 отличается от канонической

последовательности следующим образом: 349-362: отсутствуют. Последовательность изоформы CAMK2D дельта 5 отличается от канонической последовательности следующим образом: 329-362: отсутствуют и 512-533: KPPCIPNGKENFSGGTSLWQNI → N. Последовательность изоформы CAMK2D дельта 6 отличается от канонической последовательности следующим образом: 512-533: KPPCIPNGKENFSGGTSLWQNI → N. Последовательность изоформы CAMK2D дельта 7 отличается от канонической последовательности следующим образом: 349-362: отсутствуют и 512-533: KPPCIPNGKENFSGGTSLWQNI → N.

II.B. Последовательности ASO

ASO по настоящему изобретению содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая соответствует комплементу области транскрипта *CAMK2D*, например, нуклеотидной последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается ASO длиной 10-30, такой как 10-15 нуклеотидов, 10-20 нуклеотидов или 10-25 нуклеотидов, при этом непрерывная нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с областью в пределах комплемента транскрипта *CAMK2D*, такой как SEQ ID NO: 1, или ее природный вариант. Таким образом, например, ASO гибридизуется с одноцепочечной молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей последовательность SEQ ID NO: 1 или ее часть.

ASO может содержать непрерывную нуклеотидную последовательность, которая является полностью комплементарной (совершенно комплементарной) эквивалентной области нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок CAMK2D млекопитающего (например, SEQ ID NO: 1). ASO может содержать непрерывную нуклеотидную последовательность, которая является полностью комплементарной (совершенно комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты, или области в пределах последовательности, соответствующей нуклеотидам X-Y из SEQ ID NO: 1, где X и Y являются сайтом начала и сайтом конца, соответственно, как показано на фигурах 1A и 1B.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность ASO по настоящему изобретению или непрерывная нуклеотидная последовательность имеет

по меньшей мере около 80% идентичности последовательности с последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 4-1713 (*т.е.* последовательностями на фигурах 1A и 1B), например, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96% идентичности последовательности, по меньшей мере около 97% идентичности последовательности, по меньшей мере около 98% идентичности последовательности, по меньшей мере около 99% идентичности последовательности, такой как около 100% идентичности последовательности (гомологичная). В некоторых вариантах осуществления ASO имеет структуру, описанную где-либо в другом месте в настоящем документе (например, в Разделе II.G), или химическую структуру, показанную где-либо в другом месте в настоящем документе (*например*, фигуры 1A и 1B).

В некоторых вариантах осуществления ASO (или его непрерывная нуклеотидная часть) выбран или содержит одну из последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4-1713, или области, состоящей из по меньшей мере 10 их смежных нуклеотидов, где ASO (или его непрерывная нуклеотидная часть) может необязательно содержать одно, два, три или четыре несовпадения по сравнению с соответствующим транскриптом *CAMK2D*.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 190, SEQ ID. NO: 327, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 827, SEQ ID NO: 1249, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1524, SEQ ID NO: 1530, SEQ ID NO: 1662 и SEQ ID NO: 1676.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID. NO: 79, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 636, SEQ ID NO: 640, SEQ ID NO: 700, SEQ ID NO: 740, SEQ ID NO: 832, SEQ ID

NO: 965, SEQ ID NO: 1015, SEQ ID NO: 1065, SEQ ID NO: 1071, SEQ ID NO: 1155, SEQ ID NO: 1475, SEQ ID NO: 1508, SEQ ID NO: 1685, SEQ ID NO: 1686, SEQ ID NO: 1687, SEQ ID NO: 1688 и SEQ ID NO: 1690.

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению связываются с последовательностью нуклеиновой кислоты-мишени (*например*, транскриптом *CAMK2D*) и способны ингибировать или снижать экспрессию транскрипта *CAMK2D* по меньшей мере на 10% или 20% по сравнению с нормальным (*т.е.* контрольным) уровнем экспрессии в клетке, *например*, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или около 100% по сравнению с нормальным уровнем экспрессии (*например*, уровень экспрессии в клетках, которые не подвергались воздействию ASO).

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению способны снижать экспрессию мРНК *CAMK2D in vitro* по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или около 100% в клетках HEK293, когда клетки находятся в контакте с 25 мкМ ASO, по сравнению с клетками HEK293, которые не находятся в контакте с ASO (*например*, контактируют с физиологическим раствором).

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению способны снижать экспрессию мРНК *CAMK2D in vitro* по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 99%, или примерно на 100% в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM), когда клетки находятся в контакте с

500 нМ ASO по сравнению с клетками hiPSC-CM, которые не находятся в контакте с ASO (*например*, контактируют с физиологическим раствором).

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению имеет по меньшей мере одно свойство, выбранное из группы, состоящей из: (i) снижения уровня мРНК, кодирующей CAMK2D, в кардиомиоцитах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM); (ii) снижение уровня белка CAMK2D в hiPSC-CM; (iii) уменьшение, облегчение или лечение одного или нескольких симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, и (iv) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления ASO может допускать 1, 2, 3 или 4 (или более) ошибочных спаривания при гибридизации с последовательностью-мишенью и все еще связываться с мишенью в степени, достаточной для демонстрации желаемого эффекта, *т.е.* понижающего регулирования целевой мРНК и/или белка. Ошибочные спаривания могут быть, например, компенсированы увеличенной длиной нуклеотидной последовательности ASO и/или увеличенным числом нуклеотидных аналогов, которые раскрыты в другом месте в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению содержит не более 3 ошибочных спариваний при гибридизации с последовательностью-мишенью. В других вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность содержит не более 2 ошибочных спариваний при гибридизации с последовательностью-мишенью. В других вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность содержит не более 1 ошибочного спаривания при гибридизации с последовательностью-мишенью.

II.C. Длина ASO

ASO могут содержать непрерывную нуклеотидную последовательность из в общей сложности 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 смежных нуклеотидов в длину. Следует понимать, что, когда для ASO указывается диапазон или длина непрерывной нуклеотидной последовательности, этот диапазон включает нижнюю и верхнюю границы длины, содержащиеся в диапазоне, например, от (или между) 10–30, включая оба, 10 и 30.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержат непрерывную нуклеотидную последовательность длиной в общей сложности около 14-20, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеотидов.

II.D. Нуклеозиды и аналоги нуклеозидов

В одном аспекте изобретения ASO содержат один или несколько не встречающихся в природе аналогов нуклеозидов. «Аналоги нуклеозидов», используемые в настоящем документе, представляют собой варианты встречающихся в природе нуклеозидов, таких как нуклеозиды ДНК или РНК, за счет модификаций сахарных и/или основных фрагментах. Аналоги, в целом, могут быть просто «молчащими» или «эквивалентными» встречающимся в природе нуклеозидам в контексте олигонуклеотида, *т.е.* не имеют функционального влияния на механизм, посредством которого олигонуклеотид подавляет экспрессию гена-мишени. Такие «эквивалентные» аналоги могут быть, тем не менее, полезными, если, например, они являются более простыми или дешевыми с точки зрения изготовления, или более устойчивыми к условиям хранения или изготовления, или представляют тег или метку. Однако в некоторых вариантах осуществления аналоги будут иметь функциональное влияние на механизм, посредством которого ASO ингибирует экспрессию; например, путем продуцирования увеличенной аффинности связывания с мишенью и/или увеличенной устойчивости к внутриклеточным нуклеазам, и/или увеличенной простоты транспорта в клетку. Конкретные примеры аналогов нуклеозидов описаны, *например*, в Freier & Altmann; *Nucl. Acid Res.*, 1997, 25, 4429-4443 и Uhlmann; *Curr. Opinion in Drug Development*, 2000, 3(2), 293-213, и на схеме 1. ASO по настоящему изобретению могут содержать более одного, более двух, более трех, более четырех, более пяти, более шести, более семи, более восьми, более девяти, более 10, более 11, более 12, более 13, более 14, более 15, более 16, более 18, более 19 или более 20 аналогов нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления аналоги нуклеозидов в ASO являются одинаковыми. В других вариантах осуществления аналоги нуклеозидов в ASO являются различными. Аналоги нуклеотидов в ASO могут быть любыми из следующих аналогов нуклеозидов или их комбинацией.

II.D.1. Азотистое основание

Термин «азотистое основание» включает пуриновый (*например*, аденин и гуанин) и пиримидиновый (*например*, урацил, тимин и цитозин) фрагменты, присутствующие в нуклеозидах и нуклеотидах, которые образуют водородные связи при гибридизации нуклеиновых кислот. В контексте настоящего изобретения термин азотистое основание также охватывает модифицированные азотистые основания, которые могут отличаться от встречающихся в природе азотистых оснований, но являются функциональными во время гибридизации нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления фрагмент азотистого основания модифицирован путем

модификации или замены азотистого основания. В этом контексте «азотистое основание» относится как к встречающимся в природе азотистым основаниям, таким как аденин, гуанин, цитозин, тимидин, урацил, ксантин и гипоксантин, так и не встречающимся в природе вариантам. Такие варианты описаны, например, в Hiraio *et al.*, (2012) *Accounts of Chemical Research* vol 45 page 2055 and Bergstrom (2009) *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl.* 37 1.4.1.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент азотистого основания модифицирован путем замены пурина или пиримидина на модифицированный пурин или пиримидин, такой как замещенный пурин или замещенный пиримидин, например, азотистое основание, выбранное из изоцитозина, псевдоизоцитозина, 5-метилцитозина, 5-тиозоло-цитозина, 5-пропинил-цитозина, 5-пропинил-урацила, 5-бром-урацила, 5-тиазоло-урацила, 2-тио-урацила, 2'-тио-тимина, инозина, диаминопурина, 6-аминопурина, 2-аминопурина, 2,6-диаминопурина и 2-хлор-6-аминопурина.

Фрагменты азотистых оснований могут быть обозначены буквенным кодом для каждого соответствующего азотистого основания, *например*, А, Т, G, С или U, где каждая буква может необязательно включать модифицированные азотистые основания эквивалентной функции. Например, в приведенных в качестве примеров олигонуклеотидах фрагменты азотистых оснований выбраны из А, Т, G, С и 5-метилцитозина. Необязательно, для LNA-гэпмеров могут быть использованы 5-метилцитозиновые LNA-нуклеозиды.

II.D.2. Сахарные модификации

ASO по изобретению может содержать один или несколько нуклеозидов, которые имеют модифицированный сахарный фрагмент, *т.е.* модификацию сахарного фрагмента по сравнению с рибозным сахарным фрагментом, обнаруженным в ДНК и РНК. Были получены многочисленные нуклеозиды с модификацией рибозного сахарного фрагмента, в первую очередь с целью улучшения определенных свойств олигонуклеотидов, таких как аффинность и/или устойчивость к нуклеазам.

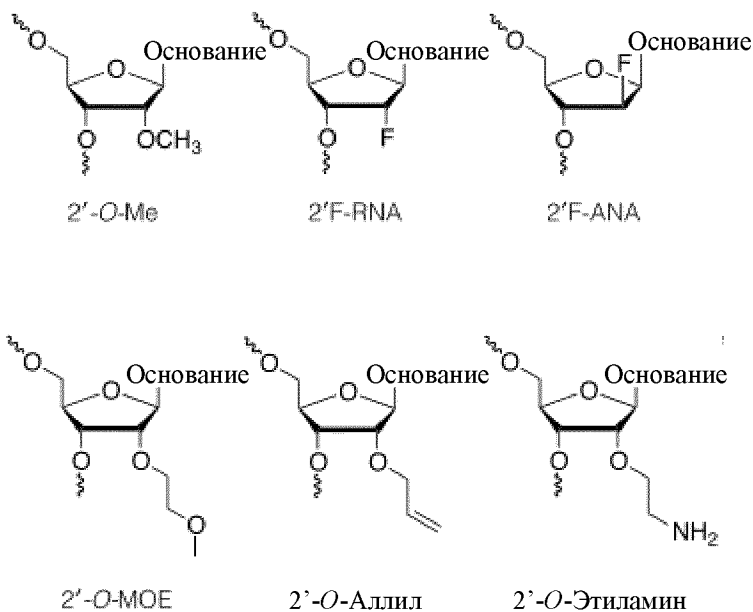
Такие модификации включают те, в которых модифицирована структура рибозного кольца, *например*, путем замены на гексозное кольцо (HNA) или бициклическое кольцо, которое обычно имеет бирадикальный мостик между атомами углерода C2' и C4' на рибозном кольце (LNA), или несвязанное рибозное кольцо, в котором обычно отсутствует связь между атомами углерода C2' и C3' (*например*, UNA). Другие модифицированные по сахару нуклеозиды включают, например, бициклогексозные нуклеиновые кислоты (WO2011/017521) или трициклические

нуклеиновые кислоты (WO2013/154798). Модифицированные нуклеозиды также включают нуклеозиды, в которых сахарный фрагмент заменен несхарным фрагментом, например, в случае пептидных нуклеиновых кислот (PNA) или морфолино нуклеиновых кислот.

Сахарные модификации также включают модификации, сделанные путем изменения групп заместителей на рибозном кольце на группы, отличные от водорода, или группы 2'-ОН, встречающейся в природе в нуклеозидах РНК. Заместители могут быть, например, введены в положения 2', 3', 4' или 5'. Нуклеозиды с модифицированными сахарными фрагментами также включают 2'-модифицированные нуклеозиды, такие как 2'-замещенные нуклеозиды. Действительно, много внимания было уделено разработке 2'-замещенных нуклеозидов, и было обнаружено, что многочисленные 2'-замещенные нуклеозиды обладают полезными свойствами при включении в олигонуклеотиды, такими как повышенная устойчивость и повышенная аффинность нуклеозидов.

II.D.2.a. 2'-модифицированные нуклеозиды

Нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара, представляет собой нуклеозид, который имеет заместитель, отличный от Н или -ОН, в положении 2' (2'-замещенный нуклеозид) или содержит 2'-связанный бирадикал, и включает 2'-замещенные нуклеозиды и LNA (2'-4' бирадикальные мостиковые) нуклеозиды. Например, сахар, модифицированный 2'-положению, обеспечить повышенную аффинность связывания (*например*, повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара) и/или повышенную устойчивость олигонуклеотиду к действию нуклеаз. Примерами 2'-замещенных модифицированных нуклеозидов являются 2'-О-алкил-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксиэтил-РНК (МОЕ), 2'-амино-ДНК, 2'-фтор-РНК, 2'-фтор-ДНК, арабинонуклеиновые кислоты (ANA) и 2'-фтор-ANA нуклеозид. Дополнительные примеры см., например, в Freier & Altmann; *Nucl. Acid Res.*, 1997, 25, 4429-4443; Uhlmann, *Curr. Opinion in Drug Development*, 2000, 3(2), 293-213; и Deleavey and Damha, *Chemistry and Biology* 2012, 19, 937. Ниже приведены иллюстрации некоторых 2'-замещенных модифицированных нуклеозидов.



II.D.2.b Нуклеозиды закрытых нуклеиновых кислот (LNA)

Нуклеозиды LNA представляют собой нуклеозиды, модифицированные по 2'-положению сахара, которые содержат линкерную группу (называемую бирадикалом или мостиком) между C2' и C4' рибозного сахарного кольца нуклеозида (*т.е.* 2'-4' мостик), что ограничивает или блокирует конформацию рибозного кольца. Эти нуклеозиды также называются в литературе мостиковой нуклеиновой кислотой или бициклической нуклеиновой кислотой (BNA). Блокирование конформации рибозы связано с повышенной аффинностью гибридизации (стабилизация дуплекса), когда LNA включается в олигонуклеотид для комплементарной молекулы РНК или ДНК. Это можно определить обычным способом, измеряя температуру плавления дуплекса олигонуклеотид/комплемент.

Без ограничения, иллюстративные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 99/014226, WO 00/66604, WO 98/039352, WO 2004/046160, WO 00/047599, WO 2007/134181, WO 2010/077578, WO 2010/036698, WO 2007/090071, WO 2009/006478, WO 2011/156202, WO 2008/154401, WO 2009/067647, WO 2008/150729, Morita *et al.*, *Bioorganic & Med.Chem. Lett.* 12, 73-76, Seth *et al.*, *J. Org. Chem.* 2010, Vol 75(5) pp. 1569-81, и Mitsuoka *et al.*, *Nucleic Acids Research* 2009, 37(4), 1225-1238.

Мостик 2'-4' содержит 1-4 мостиковых атома и, в частности, имеет формулу -X-Y-, где

X представляет собой кислород, серу, -CR^aR^b-, -C(R^a)=C(R^b), -C(=CR^aR^b)-, -C(R^a)=N, -Si(R^a)₂-, -SO₂-, -NR^a-, -O-NR^a-, -NR^a-O-, >C=J, Se; -cPr-, -O-NR^a-, NR^a-CR^aR^b-, -N(R^a)-O- или -O-CR^aR^b-;

Y представляет собой кислород, серу, $-(CR^aR^b)_n-$, $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$, $-C(R^a)=C(R^b)$, $-C(R^a)=N$, $-Si(R^a)_2-$, $-SO_2-$, $-NR^a-$ или $>C=J$ Se; $-cPr-$, $-O-NR^a-$, $-O-CR^aR^b-$ или $NR^a-CR^aR^b-$; где n равно 1 или 2;

при условии, что $-XY-$ не представляет собой $-O-O-$, $Si(R^a)_2-Si(R^a)_2-$, $-SO_2-SO_2-$, $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^a)=C(R^b)$, $-C(R^a)=N-C(R^a)=N-$, $-C(R^a)=N-C(R^a)=C(R^b)$, $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^a)=N-$ или $-Se-Se-$;

J представляет собой кислород, серу, CH_2 или $=N(R^a)$;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, циано, тиогидроксила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, формила, арила, гетероцикла, amino, алкиламино, карбамоила, алкиламинокарбонила, aminoалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, алкилкарбониламино, карбамидо, алканоилокси, сульфон алкилсульфонилокси, нитро, азидо, тиолсульфидалкилсульфанила, арилоксикарбонила, арилокси, арилкарбонила, гетероарила, гетероарилоксикарбонила, гетероарилокси, гетероарилкарбонила, $-OC(=X^a)R^c$, $-OC(=X^a)NR^cR^d$ и $-NR^cC(=X^a)NR^cR^d$; или два geminalных R^a и R^b вместе образуют необязательно замещенный метилен; при этом замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный алкокси и замещенный метилен представляют собой алкил, алкенил, алкинил и метилен, замещенные 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, формила, гетероцикла, арила и гетероарила;

X^a представляет собой кислород, серу или $-NR^c$;

R^c , R^d и R^e независимо представляют собой водород или алкил; и

n равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой кислород, серу, $-NR^a-$, $-CR^aR^b-$ или $-C(=CR^aR^b)-$, в частности, кислород, серу, $-NH-$, $-CH_2-$ или $-C(=CH_2)-$, более конкретно, кислород.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-CR^aR^b-$, $-CR^aR^b-CR^aR^b-$ или $-CR^aR^b-CR^aR^b-CR^aR^b-$, в частности, $-CH_2-CHCH_3-$, $-CHCH_3-CH_2-$, CH_2-CH_2- или $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, алкила и алкоксиалкила, в частности, водорода, алкила и алкоксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, такого как фтор, гидроксил, метил и $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, в частности, водорода, метила и $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления один или оба из R^a и R^b представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления только один из R^a и R^b представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из R^a и R^b представляет собой метил, а другой представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^a и R^b , оба одновременно, представляют собой метил.

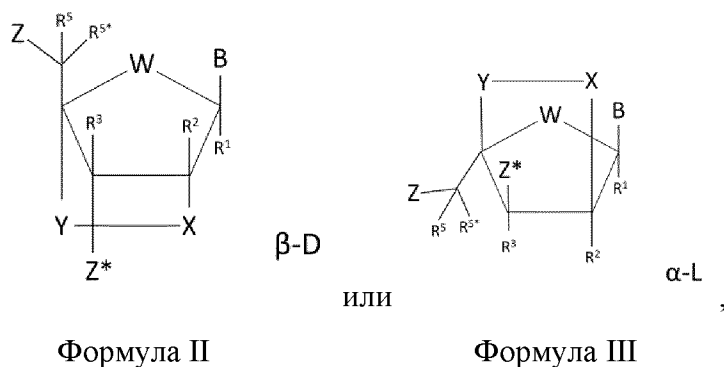
В конкретном варианте осуществления изобретения $-X-Y-$ представляет собой $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{S-CH}_2-$, $-\text{S-CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O-CH}(\text{CH}_2\text{-O-CH}_3)-$, $-\text{O-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{O-CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{O-CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(-\text{O-CH}_3)-$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-\text{O-CR}^a\text{R}^b-$, где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и алкоксиалкила, в частности, водорода, метила и $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-\text{O-CH}_2-$ или $-\text{O-CH}(\text{CH}_3)-$, в частности, $-\text{O-CH}_2-$.

Мостик 2'-4' может быть расположен либо ниже плоскости кольца рибозы (бета-D-конфигурация), либо над плоскостью кольца (альфа-L-конфигурация), как показано в формуле (A) и формуле (B), соответственно.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид или нуклеозиды LNA ASO по изобретению имеют общую структуру, представленную формулами II или III:



где

W выбран из -O-, -S-, -N(R^a)-, -C(R^aR^b)-, в частности, -O-;

B представляет собой нуклеотидное основание или фрагмент модифицированного нуклеотидного основания;

Z представляет собой межнуклеозидную связь с соседним нуклеозидом или 5'-концевой группой;

Z* представляет собой межнуклеозидную связь с соседним нуклеозидом или 3'-концевой группой;

R¹, R², R³, R⁵ и R^{5*} независимо выбраны из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, гидроксигруппы, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, формила, азида, гетероцикла и арила; и

X, Y, R^a и R^b имеют значения, определенные в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y-, R^a представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления -X-Y-, R^b представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В других вариантах осуществления -X-Y- один или оба из R^a и R^b представляют собой водород. В других вариантах осуществления -X-Y- только один из R^a и R^b представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- один из R^a и R^b представляет собой метил, а другой представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X-Y-, R^a и R^b, оба одновременно, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления -X-, R^a представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления -X-, R^b представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В других вариантах осуществления -X- один или оба из R^a и R^b представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X- только один из R^a и R^b представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X- один из R^a и R^b представляет

собой метил, а другой представляет собой водород. В других вариантах осуществления $-X-$, R^a и R^b , оба одновременно, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления $-Y-$, R^a представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления $-Y-$, R^b представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В других вариантах осуществления $-Y-$ один или оба из R^a и R^b представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления $-Y-$ только один из R^a и R^b представляет собой водород. В других вариантах осуществления $-Y-$ один из R^a и R^b представляет собой метил, а другой представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления $-Y-$, R^a и R^b , оба одновременно, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} независимо выбраны из водорода и алкила, в частности, водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , все одновременно, представляют собой водород, один из R^5 и R^{5*} представляет собой водород, а другой представляет собой такой, как определено выше, в частности, алкил, более конкретно, метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 , все одновременно, представляют собой водород, один из R^5 и R^{5*} представляет собой водород, а другой представляет собой азид.

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-O-CH_2-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. Такие нуклеозиды LNA описаны в WO 99/014226, WO 00/66604, WO 98/039352 и WO 2004/046160, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки, и включают то, что, общеизвестно в данной области как бета-D-окси-LNA и альфа-L-окси-LNA нуклеозиды.

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-S-CH_2-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. Такие нуклеозиды тио-LNA раскрыты в WO 99/014226 и WO 2004/046160, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-NH-CH_2-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют

собой водород. Такие аминок-LNA нуклеозиды раскрыты в WO 99/014226 и WO 2004/046160, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-O-CH_2CH_2-$ или $-OCH_2CH_2CH_2-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. Такие LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 00/047599 и Morita *et al.*, *Bioorganic & Med.Chem. Lett.* 12, 73-76, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки, и включают то, что общеизвестно в данной области как 2'-O-4'C-этилен-мостиговые нуклеиновые кислоты (ENA).

В некоторых вариантах осуществления $-XY-$ представляет собой $-O-CH_2-$, W представляет собой кислород, R^1 , R^2 , R^3 , все одновременно, представляют собой водород, один из R^5 и R^{5*} представляет собой водород, а другой представляет собой не водород, такой как алкил, например, метил. Такие 5'-замещенные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2007/134181, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления $-XY-$ представляет собой $-O-CR^aR^b-$, где один или оба из R^a и R^b представляют собой не водород, в частности, алкил, такой как метил, W представляет собой кислород, R^1 , R^2 , R^3 , все одновременно, представляют собой водород, один из R^5 и R^{5*} представляет собой водород, а другой представляет собой не водород, в частности, алкил, например, метил. Такие бис-модифицированные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2010/077578, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления $-XY-$ представляет собой $-O-CH(CH_2-O-CH_3)-$ ("2' O-methoxyethyl bicyclic nucleic acid", Seth *et al.*, *J. Org. Chem.* 2010, Vol 75(5) pp. 1569-81).

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-O-CHR^a-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. Такие б'-замещенные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2010/036698 и WO 2007/090071, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки. В таких б'-замещенных LNA-нуклеозидах R^a представляет собой, в частности, C1-C6 алкил, такой как метил.

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-O-CH(CH_2-O-CH_3)-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. Такие LNA-нуклеозиды также известны в данной области как циклические MOE (сМОЕ) и раскрыты в WO 2007/090071.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH(CH₃)-.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH₂-O-CH₂- (Seth *et al.*, *J. Org. Chem* 2010 *op. cit.*).

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH(CH₃)-, W представляет собой кислород, и R¹, R², R³, R⁵ и R^{5*}, все одновременно, представляют собой водород. Такие б¹-метил-LNA нуклеозиды также известны в данной области как нуклеозиды сЕТ, и могут представлять собой диастереоизомеры (S)-сЕТ или (R)-сЕТ, как описано в WO 2007/090071 (бета-D) и WO 2010/036698 (альфа-L), оба из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CR^aR^b-, где ни R^a, ни R^b не представляет собой водород, W представляет собой кислород, и R¹, R², R³, R⁵ и R^{5*}, все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b, оба одновременно, представляют собой алкил, в частности, оба одновременно представляют собой метил. Такие б¹-ди-замещенные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2009/006478, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -S-CHR^a-, W представляет собой кислород, и R¹, R², R³, R⁵ и R^{5*}, все одновременно, представляют собой водород. Такие б¹-замещенные тио-LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2011/156202, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления такой б¹-замещенной тио-LNA R^a представляет собой алкил, в частности, метил.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -C(=CH₂)C(R^aR^b)-, например, W представляет собой кислород, и R¹, R², R³, R⁵ и R^{5*}, все одновременно, представляют собой водород. Такие винил-карбо-LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2008/154401 и WO 2009/067647, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -N(OR^a)-CH₂-, W представляет собой кислород, и R¹, R², R³, R⁵ и R^{5*}, все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой алкил, такой как метил. Такие LNA-нуклеозиды также известны как N-замещенные LNA и раскрыты в WO 2008/150729, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления $-X-Y-$ представляет собой $-O-NCH_3-$ (Seth *et al.*, *J. Org. Chem* 2010 *op. cit.*).

В некоторых вариантах осуществления $-XY-$ представляет собой $ON(R^a)-N(R^a)-O-$, $-NR^a-CR^aR^b-CR^aR^b-$ или $-NR^a-CR^aR^b-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой алкил, такой как метил. (Seth *et al.*, *J. Org. Chem* 2010 *op. cit.*).

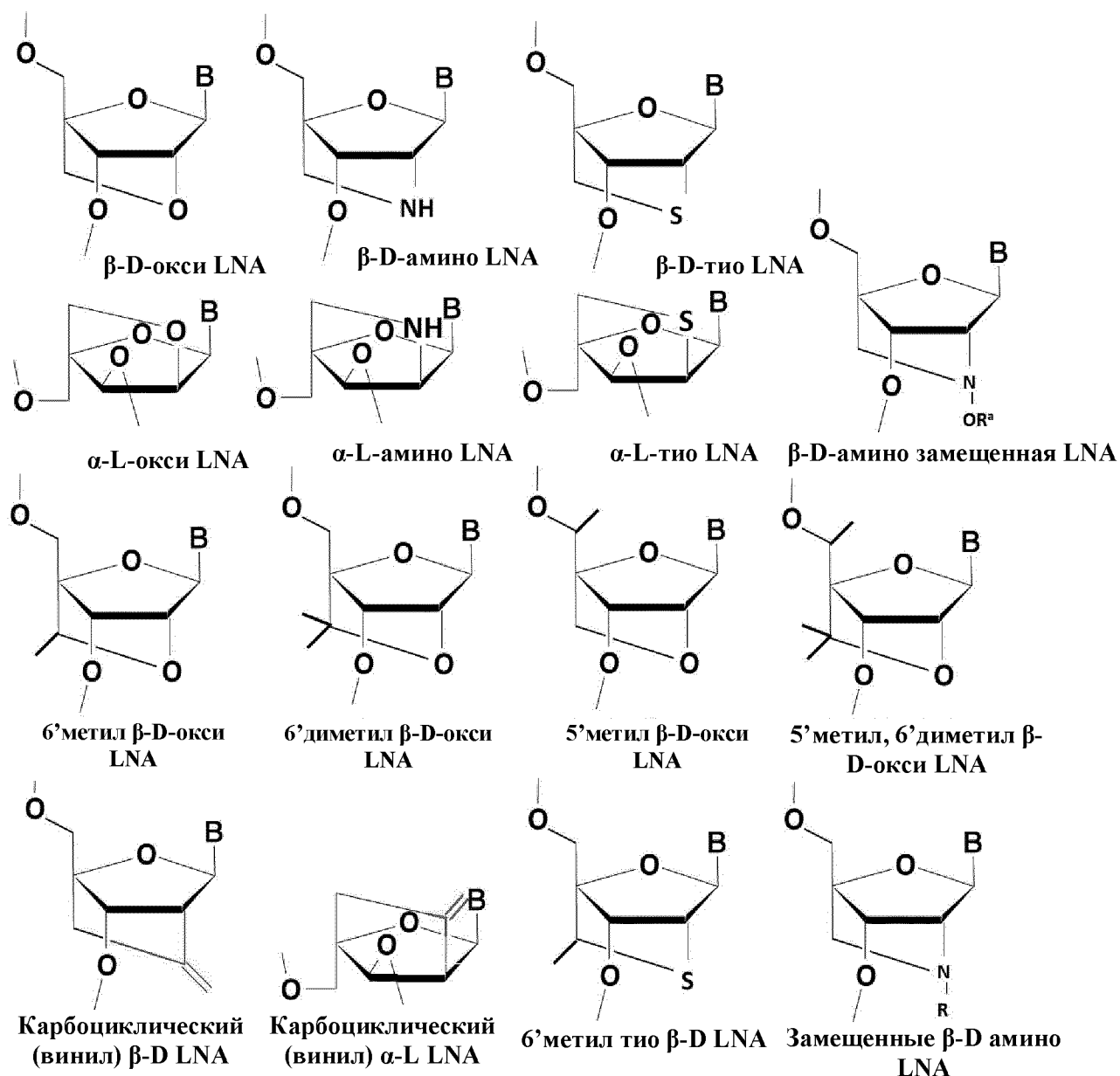
В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^{5*} , оба одновременно, представляют собой водород. В других вариантах осуществления один из R^5 и R^{5*} представляет собой водород, а другой представляет собой алкил, такой как метил. В таких вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 могут представлять собой, в частности, водород, и $-X-Y-$ может представлять собой, в частности, $-O-CH_2-$ или $-O-CHC(R^a)_3-$, например, $-O-CH(CH_3)-$.

В некоторых вариантах осуществления $-XY-$ представляет собой $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$, например, $-CH_2-O-CH_2-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. В таких вариантах осуществления R^a может представлять собой, в частности, алкил, такой как метил. Такие нуклеозиды LNA также известны как конформационно ограниченные нуклеотиды (CRN) и раскрыты в WO 2013/036868, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления $-XY-$ представляет собой $-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$, например, $-O-CH_2-O-CH_2-$, W представляет собой кислород, и R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{5*} , все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^a может представлять собой, в частности, алкил, такой как метил. Такие LNA-нуклеозиды также известны как нуклеотиды СОС и раскрыты в работе Mitsuoka *et al.*, *Nucleic Acids Research* 2009, 37(4), 1225-1238, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

Будет признано, что, если не указано иное, LNA-нуклеозиды могут находиться в стереоизоформе бета-D или альфа-L.

Некоторые примеры нуклеозидов LNA представлены на схеме 1.



Как проиллюстрировано в другом месте, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения LNA-нуклеозиды в олигонуклеотидах представляют собой бета-D-окси-LNA-нуклеозиды.

П.Е. Опосредованная нуклеазой деградация

Опосредованная нуклеазой деградация относится к олигонуклеотиду, способному опосредовать деградацию комплементарной нуклеотидной последовательности при образовании дуплекса с такой последовательностью.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может функционировать через опосредованную нуклеазой деградацию нуклеиновой кислоты-мишени, при этом олигонуклеотиды по изобретению способны рекрутировать нуклеазу, в частности, и

эндонуклеазу, предпочтительно эндорибонуклеазу (РНКазу), такую как РНКазы Н. Примеры олигонуклеотидных конструкций, которые действуют с помощью механизмов, опосредованных нуклеазами, представляют собой олигонуклеотиды, которые обычно содержат область, состоящую по меньшей мере из 5 или 6 нуклеозидов ДНК и фланкированную с одной или обеих сторон повышающими аффинность нуклеозидами, например, гэлмерами, хедмерами и тейлмерами.

II.F. Активность и рекрутинг РНКазы Н

Активность антисмыслового олигонуклеотида в отношении РНКазы Н относится к его способности рекрутировать РНКазу Н, когда он находится в дуплексе с молекулой комплементарной РНК, и вызывать деградацию молекулы комплементарной РНК. В WO 01/23613 предлагаются способы определения активности РНКазы Н *in vitro*, которые могут быть использованы для определения способности рекрутировать РНКазу Н. Как правило, считается, что олигонуклеотид способен рекрутировать РНКазу Н, если, при условии обеспечения комплементарной последовательностью нуклеиновой кислоты-мишени, он имеет начальную скорость, измеренную в пмоль/л/мин, составляющую по меньшей мере 5%, такую как по меньшей мере 10% или более 20% от начальной скорости, измеренной при использовании олигонуклеотида, имеющего ту же последовательность оснований, что и тестируемый модифицированный олигонуклеотид, но содержащего только ДНК-мономеры, при этом все мономеры в олигонуклеотиде соединены фосфоротиоатными связями, и с использованием методики, описанной в примерах 91-95 WO01/23613.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид считается по существу неспособным рекрутировать РНКазу Н, если, при условии обеспечения комплементарной нуклеиновой кислотой-мишенью, начальная скорость РНКазы Н, измеренная в пмоль/л/мин, составляет менее 20%, такую как менее 10%, такую как менее 5% от начальной скорости, определенной при использовании олигонуклеотида, имеющего ту же последовательность оснований, что и тестируемый олигонуклеотид, но содержащего только мономеры ДНК, без 2' замен, при этом все мономеры в олигонуклеотиде соединены фосфоротиоатными связями, и с использованием методики, описанной в примерах 91-95 WO01/23613.

II.G. Дизайн ASO

ASO по настоящему описанию может содержать нуклеотидную последовательность, которая содержит как нуклеозиды, так и аналоги нуклеозидов, и может быть в форме гэлмера (gapmer), блокмера (blockmer), миксмера (mixmer),

хедмера (headmer), тейлмера (tailmer) или тоталмера (totalmer). Примеры конфигураций гэдмера, блокмера, миксмера, хедмера или тоталмера, которые могут быть использованы с ASO по настоящему изобретению, описаны в публикации патентной заявки США 2012/0322851.

Используемый в настоящем документе термин «гэдмер» относится к антисмысловому олигонуклеотиду, который содержит область олигонуклеотидов, рекрутирующих РНКазу Н (гэп), которая фланкирована 5' и 3' одним или несколькими повышающими аффинность модифицированными нуклеозидами (фланги). Термины «хедмеры» и «тейлмеры» представляют собой олигонуклеотиды, способные рекрутировать РНКазу Н там, где отсутствует один из флангов, *т.е.* только один из концов олигонуклеотида содержит повышающие аффинность модифицированные нуклеозиды. Для хедмеров отсутствует 3'-фланг (*т.е.* 5'-фланг содержит повышающие аффинность модифицированные нуклеозиды), и для тейлмеров отсутствует 5'-фланг (*т.е.* 3'-фланг содержит повышающие аффинность модифицированные нуклеозиды). Термин «гэдмер LNA» означает олигонуклеотид гэдмер, в котором по меньшей мере один из повышающих аффинность модифицированных нуклеозидов представляет собой нуклеозид LNA. Термин «гэдмер со смешанными крыльями» относится к LNA-гэдмеру, в котором фланкирующие области содержат по меньшей мере один LNA-нуклеозид и по меньшей мере один нуклеозид ДНК или не-LNA модифицированный нуклеозид, такой как по меньшей мере один 2'-замещенный модифицированный нуклеозид, такой как, например, 2'-О-алкил-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксиэтил-РНК (МОЕ), 2'-амино-ДНК, 2'-фтор-РНК, 2'-фтор-ДНК, арабинуклеиновая кислота (ANA) и 2'-фтор-ANA нуклеозид(ы).

Другие «химерные» ASO, называемые «миксмеры», представляют собой чередующиеся сочетания (i) ДНК-мономеров или мономеров аналогов нуклеозидов, которые распознаются и расщепляются РНКазой, и (ii) мономеров аналогов нуклеозидов, не рекрутирующих РНКазу.

«Тоталмер» представляет собой одноцепочечный ASO, который содержит только не встречающиеся в природе нуклеотиды или аналоги нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, помимо повышения аффинности ASO к целевой области, некоторые аналоги нуклеозидов также опосредуют связывание РНКазы и расщепление (*например*, РНКазы Н). Поскольку мономеры α -L-LNA в некоторой степени рекрутируют активность РНКазы Н, в некоторых вариантах осуществления гэдп-области ASO (*например*, обозначаемая в данном документе

областью В), включающие мономеры α -L-LNA, состоят из меньшего количества мономеров, распознаваемых и расщепляемых РНКазой Н, за счет чего конструкции миксмеров придается большая подвижность.

II.G.1. Дизайн гэгмера

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению представляет собой гэгмер и содержит участок из смежных нуклеотидов (*например*, одну или несколько ДНК), способных рекрутировать РНКазу, например, РНКазу Н, обозначаемый в настоящем документе как область В (В), причем область В фланкирована на 5' и 3' концах участками аналогов нуклеозидов, расположенными в направлении 5' и 3' относительно ряда смежных нуклеотидов области В - данные области обозначаются областями А (А) и С (С), соответственно. В некоторых вариантах осуществления аналоги нуклеозидов представляют собой модифицированные по сахару нуклеозиды (*например*, модифицированные по сахару нуклеозиды с высокой аффинностью). В некоторых вариантах осуществления модифицированные по сахару нуклеозиды областей А и С повышают аффинность ASO к нуклеиновой кислоте-мишени (*т.е.*, повышающие аффинность нуклеозиды, модифицированные по 2'-положению сахара). В некоторых вариантах осуществления нуклеозиды, модифицированные по сахару, представляют собой нуклеозиды, модифицированные по 2'-положению сахара, такие как высокоаффинные 2'-модификации сахара, такие как LNA или 2'-МОЕ.

В гэгмере 5' и 3' большинство нуклеозидов области В представляют собой нуклеозиды ДНК и расположены рядом с аналогами нуклеозидов (*например*, высокоаффинными модифицированными по сахару нуклеозидами) областей А и С, соответственно. В некоторых вариантах осуществления области А и С могут быть дополнительно определены по наличию аналогов нуклеозидов на конце, наиболее удаленном от области В (*т.е.* на 5'-конце области А и на 3'-конце области С).

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению содержат нуклеотидную последовательность формулы (от 5' до 3') А-В-С, где: (А) (5' область или последовательность первого крыла) содержит по меньшей мере один аналог нуклеозида (*например*, 3-5 звеньев LNA); (В) содержит по меньшей мере четыре последовательных нуклеозида (*например*, 4-24 звеньев ДНК), которые способны рекрутировать РНКазу (при образовании дуплекса с молекулой комплементарной РНК, например, пре-мРНК или целевой мРНК); и (С) (3'-область или вторая

последовательность крыла) содержит по меньшей мере один аналог нуклеозида (*например*, 3-5 звеньев LNA).

В некоторых вариантах осуществления область А содержит 3-5 аналогов нуклеотидов, таких как LNA, область В состоит из 6-24 (*например*, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14) звеньев ДНК, и область С состоит из 3 или 4 аналогов нуклеотидов, таких как LNA. Такие конструкции включают (А-В-С) 3-14-3, 3-11-3, 3-12-3, 3-13-3, 4-9-4, 4-10-4, 4-11-4, 4-12-4 и 5-10-5. В некоторых вариантах осуществления ASO имеет конструкцию LLLDnLLL, LLLLDnLLLL или LLLLLDnLLLLL, где L представляет собой аналог нуклеозида, D представляет собой ДНК, и n может быть любым целым числом от 4 до 24. В некоторых вариантах осуществления n может быть любым целым числом от 6 до 14. В некоторых вариантах осуществления n может быть любым целым числом от 8 до 12.

Дополнительные конструкции гэпмера описаны в публикациях WO2004/046160, WO 2007/146511 и WO2008/113832, каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

II.H. Межнуклеотидные связи

Мономеры описанных в настоящем документе ASO связаны друг с другом при помощи связующих групп. Соответственно, каждый мономер связан с соседним 3' мономером при помощи связующей группы.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что в контексте настоящего изобретения мономер, находящийся на 5' конце ASO, не имеет связующей группы на 5' конце, хотя при этом он может содержать или не содержать 5' концевую группу.

Термины «связующая группа» или «межнуклеозидная связь» обозначают группу, способную ковалентно связывать два нуклеозида. Конкретные и предпочтительные примеры включают фосфатные группы и фосфоротиоатные группы.

Нуклеозиды ASO по настоящему изобретению или их последовательность смежных нуклеозидов связаны друг с другом при помощи связующей группы. Соответственно, каждый нуклеозид связан с соседним 3' нуклеозидом при помощи связующей группы.

В некоторых вариантах осуществления межнуклеозидную связь модифицируют из ее обычной фосфодиэфирной связи на более устойчивую к действию нуклеаз, такую как фосфоротиоатная, которая расщепляется РНКазой H, что дает возможность подавлять экспрессию генов-мишеней при помощи антисмысловой технологии. В

некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% межнуклеозидных связей являются модифицированными.

II.I. Конъюгаты

Термин конъюгат, используемый в настоящем документе, относится к ASO, который ковалентно связан с нуклеотидным фрагментом (фрагментом конъюгата или областью C, или третьей областью).

Конъюгация ASO по изобретению с одним или несколькими нуклеотидными фрагментами может улучшить фармакологию ASO, *например*, влияя на активность, клеточное распределение, клеточное поглощение или стабильность ASO. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные фрагменты модифицируют или усиливают фармакокинетические свойства ASO путем улучшения клеточного распределения, биодоступности, метаболизма, выведения, проницаемости и/или клеточного поглощения ASO. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные фрагменты могут нацеливать ASO на конкретный орган, ткань или тип клеток и тем самым повышать эффективность ASO в этом органе, ткани или типе клеток. В других вариантах осуществления нуклеотидные фрагменты снижают активность ASO в типах клеток, тканях или органах, не являющихся мишенями, *например*, нецелевую активность или активность в нецелевых типах клеток, тканях или органах. WO 93/07883 и WO2013/033230 обеспечивают подходящие фрагменты конъюгата. Другими подходящими фрагментами конъюгата являются те, которые способны связываться с рецептором асиалогликопротеина (ASGPr). В частности, трехвалентные части конъюгата N-ацетилгалактозамина подходят для связывания с ASGPr, *см.*, *например*, WO 2014/076196, WO 2014/207232 и WO 2014/179620, каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотидный фрагмент (конъюгированный фрагмент) выбран из группы, состоящей из углеводов, лигандов рецепторов клеточной поверхности, лекарственных веществ, гормонов, липофильных веществ, полимеров, белков, пептидов, токсинов (*например*, бактериальных токсинов), витаминов, вирусных белков (*например*, капсидов) и их комбинаций.

II.J. Активированные ASO

Используемый в настоящем документе термин «активированный ASO» относится к ASO, который ковалентно связан (*т.е.* функционализирован) по меньшей мере с одним функциональным фрагментом, который обеспечивает возможность ковалентного связывания ASO с одним или несколькими конъюгированными фрагментами, *т.е.* фрагментами, которые сами по себе не являются нуклеиновыми кислотами или мономерами, с образованием описанных в настоящем документе конъюгатов. Обычно функциональный фрагмент будет содержать химическую группу, которая способна ковалентно связываться с ASO, например, через 3'-гидроксильную группу или экзоциклическую группу NH₂ основания аденина, спейсер, который может быть гидрофильным, и концевую группу, которая способна связываться с конъюгированным фрагментом (*например*, амина, сульфгидрильной или гидроксильной группой). В некоторых вариантах осуществления эта концевая группа не защищена, *например*, представляет собой группу NH₂. В других вариантах осуществления концевая группа защищена, например, любой подходящей защитной группой, такой как группы, описанные в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W Greene and Peter G M Wuts, 3rd edition (John Wiley & Sons, 1999), который включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему описанию функционализированы на 5'-конце, чтобы сделать возможным ковалентное присоединение конъюгированного фрагмента к 5'-концу ASO. В других вариантах осуществления ASO по изобретению могут быть функционализированы на 3'-конце. В других вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению могут быть функционализированы вдоль основной цепи или на фрагменте гетероциклического основания. В еще других вариантах осуществления ASO по изобретению могут быть функционализированы более чем в одном положении, независимо выбранном из 5' конца, 3' конца, основной цепи и основания.

В некоторых вариантах осуществления активированные ASO по настоящему изобретению синтезируют путем включения во время синтеза одного или нескольких мономеров, которые ковалентно присоединены к функциональному фрагменту. В других вариантах осуществления активированные ASO по настоящему изобретению синтезируются с мономерами, которые не были функционализированы, и ASO функционализирован после завершения синтеза.

III. Фармацевтические композиции и пути введения

ASO по настоящему изобретению можно применять в фармацевтических составах и композициях. В некоторых вариантах осуществления такие композиции содержат фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль включает натриевую соль, калиевую соль или аммониевую соль.

ASO по изобретению может быть включен в единичный состав, например, в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывая серьезных побочных эффектов у пациента, получающего лечение. Однако при некоторых формах терапии серьезные побочные эффекты могут быть приемлемыми с точки зрения обеспечения положительного результата терапевтического лечения.

Составленное лекарственное средство может содержать фармацевтически приемлемые связывающие агенты и адъюванты. Капсулы, таблетки или пилюли могут содержать, например, следующие соединения: микрокристаллическую целлюлозу, камедь или желатин в качестве связующих; крахмал или лактозу в качестве вспомогательных веществ; стеараты в качестве смазывающих веществ; различные подсластители или ароматизаторы. Для капсул единица дозирования может содержать жидкий носитель, например жирные масла. Аналогичным образом, покрытия из сахара или энтеросолюбильных агентов могут быть частью единицы дозирования. Составы ASO также могут представлять собой эмульсии активных фармацевтических ингредиентов и липида, образующими мицеллярную эмульсию.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить несколькими способами в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может представлять собой (a) пероральное; (b) пульмональное, *например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальное, интраназальное, (c) местное, включая эпидермальное, трансдермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая вагинальную и ректальную доставку; или (d) парентеральное, включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например, интратекальное, внутричерепноventрикулярное или внутрижелудочковое введение. В некоторых вариантах осуществления ASO вводят внутривенно, внутрибрюшинно, перорально, местно или в виде болюсной инъекции, или вводят непосредственно в орган-мишень. В некоторых вариантах осуществления

ASO вводят внутрисердечно или внутривенно в виде болюсной инъекции. В некоторых вариантах осуществления ASO вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления ASO вводят перорально.

Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, спреи, суппозитории, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными. Примеры составов для местного применения включают те, в которых ASO по настоящему изобретению находятся в смеси с агентом для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие агенты и поверхностно-активные вещества. Композиции и составы для перорального введения включают, но без ограничения, порошки или гранулы, микрочастицы, наночастицы, суспензии или растворы в воде или неводной среде, капсулы, гелевые капсулы, саше, таблетки или минитаблетки. Композиции и составы для парентерального, интратекального, интрацеребровентрикулярного или внутривенного введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки, такие как, помимо прочего, усилители проникновения, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают, но без ограничения, растворы, эмульсии и составы, содержащие липосомы. Эти композиции могут быть получены из множества компонентов, которые включают, но без ограничения, предварительно сформированные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Доставка лекарственного средства в ткань-мишень может быть усилена путем опосредованной носителем доставки, включая, но без ограничения, катионные липосомы, циклодекстрины, производные порфирина, дендримеры с разветвленной цепью, полимеры полиэтиленimina, наночастицы и микросферы (Dass CR. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54(1):3-27).

Фармацевтические составы по настоящему изобретению, которые могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме, могут быть приготовлены в соответствии с обычными методами, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие методы включают стадию объединения активных ингредиентов с фармацевтическим носителем(ями) или наполнителем(ями). Как

правило, составы готовят путем однородного и непосредственного объединения активных ингредиентов с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими, а затем, если необходимо, придания продукту формы.

Для парентерального, подкожного, внутривенного или местного введения состав может включать стерильный разбавитель, буферы, регуляторы тоничности и антибактериальные средства. Активные ASO могут быть приготовлены с носителями, которые защищают от деградации или немедленного выведения из организма, включая имплантаты или микрокапсулы со свойствами контролируемого высвобождения. Для внутривенного введения носителями могут быть физиологический раствор или фосфатно-буферный солевой раствор. Международная публикация WO2007/031091 (A2), опубликованная 22 марта 2007 г., дополнительно обеспечивает подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель и адъюванты, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

IV. Диагностика

Данное раскрытие дополнительно обеспечивает способ диагностики, полезный для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, *например*, сердечной недостаточности. Неограничивающие примеры сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут быть диагностированы с помощью настоящих ASO, включают, но без ограничения, ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную аритмию, врожденные пороки сердца, порок клапана сердца, кардит, аневризмы аорты, заболевание периферических артерий, тромбоэмболические заболевания и венозный тромбоз. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность включает левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HF_rEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF_pEF), сердечную недостаточность со средней фракцией выброса (HF_{mr}EF), гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертензивную кардиопатию (HHD) или гипертензивную гипертрофическую кардиомиопатию.

ASO по настоящему изобретению можно применять для измерения экспрессии транскрипта *SAMK2D* в ткани или жидкости организма, полученной от человека, и сравнения измеренного уровня экспрессии со стандартным уровнем экспрессии транскрипта *SAMK2D* в нормальной ткани или жидкости организма, в результате чего

увеличение уровня экспрессии по сравнению со стандартом указывает на нарушение, которое можно лечить с помощью ASO по изобретению.

ASO по настоящему изобретению можно применять для анализа уровней транскрипта *CAMK2D* в биологическом образце с использованием любых способов, известных специалистам в данной области (Touboul *et. al.*, *Anticancer Res.* (2002) 22 (6A): 3349-56; Verjout *et. al.*, *Mutat. Res.* (2000) 640: 127-38); Stowe *et. al.*, *J. Virol. Methods* (1998) 75 (1): 93-91).

Термин «биологический образец» относится к любому биологическому образцу, полученному от индивидуума, линии клеток, культуры ткани или другого источника клеток, потенциально экспрессирующих транскрипт *CAMK2D*. Способы получения такого биологического образца от млекопитающих хорошо известны в данной области.

V. Наборы, содержащие ASO

Данное изобретение дополнительно обеспечивает наборы, которые содержат ASO по изобретению, описанный в настоящем документе, и который можно применять для осуществления описанных в настоящем документе способов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит по меньшей мере один ASO в одном или нескольких контейнерах. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат все компоненты, необходимые и/или достаточные для выполнения анализа на обнаружение, включая все контроли, инструкции по выполнению анализов и любое необходимое программное обеспечение для анализа и представления результатов. Специалист в данной области легко поймет, что раскрытый ASO может быть легко включен в один из установленных форматов наборов, которые хорошо известны в данной области.

VI. Способы применения

ASO по настоящему изобретению можно применять в качестве исследовательских реагентов, например, для диагностики, лечения и профилактики.

В исследованиях такие ASO могут быть использованы для специфического ингибирования синтеза белка *CAMK2D* (обычно путем деградции или ингибирования мРНК и тем самым предотвращения образования белка) в клетках и экспериментальных животных, тем самым облегчая функциональный анализ мишени или оценку ее полезности в качестве мишени для терапевтического вмешательства. Кроме того, обеспечены способы подавления экспрессии мРНК *CAMK2D* и/или белка *CAMK2D* в клетках или тканях, включающие приведение в контакт клеток или тканей

in vitro или *in vivo* с эффективным количеством одного или нескольких ASO, конъюгатов или композиций по изобретению.

В диагностике ASO можно применять для обнаружения и количественного определения экспрессии транскрипта *CAMK2D* в клетках и тканях с помощью нозерн-блоттинга, гибридизации *in-situ* или аналогичных методов.

Что касается терапевтических средств, то животное или человека с подозрением на заболевание или нарушение, которое можно лечить путем модуляции экспрессии транскрипта *CAMK2D* и/или белка *CAMK2D*, лечат путем введения ASO в соответствии с настоящим изобретением. Кроме того, обеспечены способы лечения млекопитающего, такие как лечение человека, у которого подозревается наличие или предрасположенность к заболеванию или состоянию, ассоциированному с повышенной экспрессией транскрипта *CAMK2D* и/или белка *CAMK2D*, путем введения терапевтически или профилактически эффективного количества одного или нескольких ASO или композиций по изобретению. ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением обычно вводят в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления ASO или конъюгат по изобретению применяют в терапии.

Изобретение дополнительно обеспечивает ASO в соответствии с изобретением для применения в лечении одного или нескольких сердечно-сосудистых заболеваний, упомянутых в настоящем документе, таких как заболевание, выбранное из болезни коронарной артерии, инсульта, сердечной недостаточности, гипертензивной кардиопатии, ревматической болезни сердца, кардиомиопатии, сердечной аритмии, врожденного порока сердца, кардита, аневризмы аорты, заболевания периферических артерий, тромбоэмболического заболевания и венозного тромбоза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано со сверхэкспрессией транскрипта гена *CAMK2D* и/или белка *CAMK2D*.

Раскрытие также обеспечивает способы ингибирования (*например*, путем снижения) экспрессии транскрипта гена *CAMK2D* и/или белка *CAMK2D* в клетке или ткани, при этом способ включает приведение в контакт клетки или ткани *in vitro* или *in vivo* с эффективным количеством одного или нескольких ASO, конъюгатов или их фармацевтических композиций по изобретению для подавления экспрессии транскрипта гена *CAMK2D*, тем самым снижая уровень белка *CAMK2D*.

Изобретение также обеспечивает применение ASO или конъюгата по изобретению, как описано, для изготовления лекарственного средства для лечения

нарушения, упомянутого в настоящем документе, или для способа лечения нарушения, упомянутого в настоящем документе.

Раскрытие дополнительно обеспечивает способ ингибирования или снижения уровня белка CAMK2D в клетке, которая экспрессирует CAMK2D, включающий введение ASO или конъюгата в соответствии с изобретением в клетку, чтобы таким образом оказать влияние на ингибирование или снижение уровня белка CAMK2D в клетке.

Изобретение включает способ уменьшения, ослабления, предупреждения или лечения повышенной возбудимости двигательных нейронов (*например*, таких, которые обнаруживаются в кардиомиоцитах) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение ASO или конъюгата в соответствии с изобретением.

Изобретение также обеспечивает способ лечения нарушения, упомянутого в настоящем документе, при этом способ включает введение ASO или конъюгата в соответствии с изобретением, как описано в настоящем документе, и/или фармацевтической композиции в соответствии с изобретением пациенту, нуждающемуся в этом.

ASO и другие композиции в соответствии с изобретением можно применять для лечения состояний, связанных со сверхэкспрессией белка CAMK2D.

В целом, заявленный один аспект изобретения направлен на способ лечения млекопитающего, страдающего или восприимчивого к состояниям, связанным с аномальными уровнями CAMK2D, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества ASO, нацеленного на транскрипт *CAMK2D*, который содержит одно или нескольких звеньев LNA. ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением обычно вводят в эффективном количестве.

Интересный аспект изобретения направлен на применение ASO (соединения), как определено в настоящем документе, или конъюгата, как определено в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, упомянутого в настоящем документе.

Способы по изобретению можно применять для лечения или профилактики заболеваний, вызванных аномальными уровнями белка CAMK2D. В некоторых вариантах осуществления заболевания, вызванные аномальными уровнями белка CAMK2D, представляют собой сердечно-сосудистые заболевания. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистые заболевания могут включать

ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную аритмию, врожденные пороки сердца, порок клапана сердца, кардит, аневризмы аорты, заболевание периферических артерий, тромбоэмболические заболевания и венозный тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность, которая включает левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF), гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертоническую болезнь сердца (HND) или гипертрофическую гиперчувствительную кардиомиопатию.

Иными словами, в некоторых вариантах осуществления изобретение дополнительно относится к способу лечения аномальных уровней белка SAMK2D, при этом способ включает введение ASO по изобретению или конъюгат по изобретению, или фармацевтическую композицию по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Изобретение также относится к ASO, композиции или конъюгату, как определено в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение дополнительно относится к применению соединения, композиции или конъюгата, как определено в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения аномальных уровней белка SAMK2D или экспрессии мутантных форм белка SAMK2D (таких как аллельные варианты, при этом аллельные варианты связаны с одним из заболеваний, упомянутых в настоящем документе).

Пациент, который нуждается в лечении, представляет собой пациента, имеющего или вероятно имеющего заболевание или нарушение.

Для осуществления на практике настоящего изобретения можно применять, если не указано иное, обычные методы клеточной биологии, культивирования клеток, молекулярной биологии, трансгенной биологии, микробиологии, рекомбинантной ДНК и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Такие методы полностью описаны в литературе. См., например, Sambrook *et al.*, ed. (1989) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (2nd ed.; Cold Spring Harbor

Laboratory Press); Sambrook *et al.*, ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) *DNA Cloning*, Volumes I and II; Gait, ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Mullis *et al.* U.S. Pat. No. 4,683,195; Hames and Higgins, eds. (1984) *Nucleic Acid Hybridization*; Hames and Higgins, eds. (1984) *Transcription And Translation*; Freshney (1987) *Culture Of Animal Cells* (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986); Perbal (1984) *A Practical Guide To Molecular Cloning*; the treatise, *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells*, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu *et al.*, eds., *Methods In Enzymology*, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) *Handbook Of Experimental Immunology*, Volumes I-IV; *Manipulating the Mouse Embryo*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986);); Crooke, *Antisense drug Technology: Principles, Strategies and Applications*, 2nd Ed. CRC Press (2007) и в Ausubel *et al.* (1989) *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

Все ссылки, процитированные выше, а также все ссылки, цитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Следующие ниже примеры предлагаются для иллюстрации, а не для ограничения.

Примеры

Пример 1: Конструкция ASO

Антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в настоящем документе, разработаны для нацеливания на различные области в пре-мРНК *CAMK2D* (SEQ ID NO: 1). SEQ ID NO: 1 показывает геномную последовательность *CAMK2D*, которая соответствует обратному комплементу остатков от 113451032 до 113761927 в GenBank под номером доступа NC_000004.12. Например, ASO сконструированы для нацеливания на области, обозначенные с использованием начального и конечного участков SEQ ID NO: 1, как показано на фигурах 1А и 1В. Иллюстративные последовательности ASO по настоящему изобретению представлены на фигурах 1А и 1В. В некоторых вариантах осуществления ASO разработаны как гэтмеры, как показано на фигуре 3. Раскрытые гэтмеры сконструированы таким образом, чтобы содержать закрытые нуклеиновые кислоты - LNA (заглавные буквы). Например, гэтмер может иметь бета-дезоксид LNA на 5'-конце и 3'-конце, и иметь фосфотиоатный

остов. Но LNA также может быть заменена любыми другими аналогами нуклеозидов, и остов может представлять собой другие типы остовов (*например*, фосфодиэфирную связь, фосфотриэфирную связь, метилфосфонатную связь, фосфоамидатную связь или любые их комбинации).

ASO синтезировали с использованием способов, хорошо известных в данной области. Иллюстративные способы получения таких ASO описаны в Barciszewski *et al.*, Chapter 10 – "Locked Nucleic Acid Aptamers" in *Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Methods and Protocols*, vol. 535, Gunter Mayer (ed.) (2009), полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Пример 2: Анализ qPCR для измерения снижения уровня мРНК *CAMK2D* в клетках HEK293

ASO по настоящему изобретению тестировали на их способность снижать экспрессию мРНК *CAMK2D* в эмбриональных клетках почек человека (HEK293) (Европейская коллекция клеточных культур (European Collection of Authenticated Cell Cultures, ECACC), номер по каталогу 85120602). Клетки HEK293 выращивали в среде для культивирования клеток (DMEM AQ D0819, 10% FBS и Pen/Strep). Каждые 5 дней клетки трипсинизировали путем промывания фосфатно-солевым буферным раствором (PBS), с последующим добавлением 0,25% раствора трипсин-EDTA, инкубацией в течение 2-3 минут при 37°C и растиранием перед посевом клеток. Клетки поддерживались в культуре в течение 15 пассажей.

Для экспериментального применения по 3500 клеток на лунку высевали в 96-луночные планшеты в 100 мкл питательной среды. ASO получали из 750 мкМ маточного раствора и растворяли в PBS. Приблизительно через 24 часа после посева клеток к клеткам добавляли ASO в конечной концентрации 25 мкМ. Затем клетки инкубировали в течение 3 дней без замены среды. После инкубации клетки собирали путем удаления среды с последующим добавлением 125 мкл буфера для лизиса PURELINK®Pro 96 и 125 мкл 70% этанола. Затем РНК очищали в соответствии с инструкциями производителя и элюировали в конечном объеме 50 мкл воды, в результате чего концентрация РНК составляла 10-20 нг/мкл. Затем РНК разводили в 10 раз водой перед одностадийной реакцией qPCR.

Для одностадийной реакции qPCR смесь qPCR ((qScript™XLE 1-step RT-qPCR TOUGHMIX®Low ROX от QauntaBio) смешивали с двумя зондами Taqman в соотношении 10:1:1 (смесь qPCR: зонд1:зонд2) с получением мастер-микса. Зонды Taqman приобретали у LifeTechnologies: CAMK2D_ Hs009943538_m1; GAPDH

4325792. Затем мастер-микс (6 мкл) и РНК (4 мкл, 1-2 нг/мкл) смешивали в планшете для qPCR (оптический 384-луночный планшет MICROAMP®, номер по каталогу 4309849). После герметичного закрытия планшета его быстро вращали, 1000g в течение 1 минуты при комнатной температуре, и переносили в систему ViiA™ 7 (Applied Biosystems, Thermo). Использовали следующие условия PCR: 50°C в течение 15 минут; 95°C в течение 3 минут; 40 циклов: 95°C в течение 5 сек, затем снижение температуры на 1,6°C/сек, затем 60°C в течение 45 сек. Данные анализировали с использованием программного обеспечения QuantStudio™ Real-time PCR Software. Процент ингибирования для образцов, обработанных ASO, рассчитывали относительно образцов, обработанных контролем. Результаты показаны на фигурах 2 и 4.

Пример 3: Анализ QUANTIGENE® (96-луночный планшет) для измерения снижения уровня мРНК *CAMK2D* в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM)

Способность ASO снижать уровень мРНК *CAMK2D* человека измеряли *in vitro* с помощью анализа QUANTIGENE®. Кардиомиоциты, полученные из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM) из клеток компании Cellular Dynamics International («iCell²»), оттаивали, высевали и культивировали в соответствии с инструкциями производителя. Эти кардиомиоциты происходят из индуцированных человеком плюрипотентных стволовых клеток, которые были впервые успешно дифференцированы в функциональные кардиомиоциты еще в 2009 году. Zhang *et al.*, *Circ Res* 104(4):230-41 (2009). С тех пор hiPSC-CM используют для изучения различных аспектов человеческого сердца и связанных с ним заболеваний. Поскольку эти клетки несут генетические черты доноров-людей, от которых они получены, они часто являются лучшими прогностическими факторами физиологии или патофизиологии человека по сравнению с существующими моделями животных. Blazeski *et al.*, *Prog Biophys Mol Biol* 110:166-177 (2012).

Технологический процесс: Перед посевом клеток 96-луночные планшеты, предварительно покрытые коллагеном, покрывали фибронектином следующим образом. Фибронектин (1 мг/мл) разбавляли 1:100 в PBS (-Ca²⁺, -Mg²⁺), и 50 мкл разбавленного раствора фибронектина добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета. Планшет осторожно встряхивали в горизонтальном направлении, чтобы обеспечить равномерное покрытие фибронектина на дне каждой лунки. Затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 90 минут. Клетки добавляли в планшеты сразу после аспирации раствора фибронектина в соответствии с инструкциями

производителя. Клетки высевали при плотности 30000 клеток на лунку в 100 мкл среды для прикрепления Plating Media от производителя и затем инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 4 часов. Затем среду Plating Media аспирировали и заменяли 100 мкл поддерживающей среды Maintenance Media от производителя. Клетки инкубировали при 37°C и 5% CO₂ с заменой среды через день. ASO разбавляли водой и добавляли к клеткам в режиме DIV08 (*т.е.* через 8 дней после посева). Затем клетки инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3 дней после добавления ASO для достижения устойчивого снижения уровня мРНК.

После инкубации среду удаляли и клетки лизировали следующим образом. Рабочий буфер для лизиса клеток готовили путем добавления 1 части протеиназы К к 99 частям трехкратного лизисного буфера QUANTIGENE® и последующего разбавления 1:3 в dH₂O. Рабочий буфер для лизиса добавляли в планшеты в количестве 220 мкл/лунку. После добавления буфера для лизиса планшет встряхивали на планшетном шейкере в течение 10 минут на средней скорости (*т.е.* скорости 5-6 из 10). Затем планшеты инкубировали при 55°C в течение 30 минут. После этой инкубации лизаты либо замораживали при -80°C, либо немедленно анализировали. Измерение уровня мРНК в лизате выполняли с использованием системы реагентов QUANTIGENE® 2.0 Reagent System (AFFYMETRIX®), которая количественно определяла РНК с использованием метода амплификации сигнала от разветвленной ДНК, основанного на специально разработанном наборе зондов для захвата целевой РНК.

Анализ: в каждую лунку планшета для захвата (96-луночный планшет из полистирола, покрытый зондами для захвата) загружали 20 мкл набора рабочих зондов. Реагенты рабочего набора зондов получали путем объединения воды, не содержащей нуклеаз (12,05 мкл), смеси для лизиса (6,65 мкл), блокирующего реагента (1 мкл) и специфического набора зондов 2.0 (0,3 мкл) (САНК2D человека, номер по каталогу SA-3000428 или POLR2A человека, номер по каталогу № SA-10004) согласно инструкциям производителя (QUANTIGENE® 2.0 AFFYMETRIX®). Клеточные лизаты (или 1х лизирующего буфера для использования в фоновых контрольных лунках) затем добавляли в планшеты для захвата в объеме 80 мкл/лунку, получая 100 мкл общей жидкости на лунку. Планшеты герметично закрывали с помощью фольги QUANTIGENE® в сочетании с ручным запечатывателем. Планшеты центрифугировали при 240 g в течение 60 секунд и затем инкубировали в течение 16-20 часов при 55°C для гибридизации (захват РНК-мишени).

Аmplификацию сигнала и обнаружение РНК-мишени начинали с промывания планшетов промывочным буфером 3 раза (последовательно 200, 300 и 300 мкл/лунку, при этом буфер удаляли между каждой стадией) для удаления любого несвязанного вещества, с последующей стадией центрифугирования в перевернутом положении в течение 1 мин при 240 g для сушки лунок. Затем добавляли реагент для гибридизации 2.0 Pre-Amplifier (100 мкл/лунку), инкубировали при 55°C в течение 1 часа, затем аспирировали, добавляли промывочный буфер и аспирировали 3 раза (последовательно 200, 300 и 300 мкл/лунку, при этом буфер удаляли между каждой стадией), с последующим центрифугированием в перевернутом положении в течение 1 мин при 240 g для сушки лунок. Затем добавляли реагент для гибридизации 2.0 Amplifier (100 мкл/лунку), инкубировали в течение 1 часа при 55°C, а затем повторяли стадии промывания, аспирации и сушки, как описано выше. Затем добавляли реагент для гибридизации 2.0 Label Probe (100 мкл/лунку), инкубировали в течение 1 часа при 50°C, а затем повторяли стадии промывания, аспирации и сушки, как описано ранее. Затем в планшеты добавляли 2.0 Substrate (100 мкл/лунку). Планшеты инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре и затем получали изображение на многоканальном планшетном ридере PerkinElmer Envision в режиме люминометра в течение 15 минут.

Определение данных: Для интересующего гена средний фоновый сигнал анализа вычитали из среднего сигнала каждого технического повтора. Средние сигналы за вычетом фона для интересующего гена затем нормализовали к среднему сигналу за вычетом фона для мРНК ген POLR2A «домашнего хозяйства». Процент ингибирования для обработанного образца рассчитывали относительно лизата контрольного обработанного образца. Результаты анализов QUANTIGENE® для клеток, обработанных ASO в концентрации 500 нМ, представлены на фигуре 4.

Пример 4: Анализ снижения уровня мРНК *CAMK2D in vivo*

Для оценки эффективности ASO в отношении снижения уровня мРНК *CAMK2D in vivo* самкам мышей C57BL/6J от подкожно вводили один из ASO, показанных на фигуре 5. ASO вводили в дозе 30 мг/кг/сутки в течение трех последовательных дней (день 1, 2 и 3). За мышами наблюдали в отношении изменений поведения и массы тела. Мышей умерщвляли на 8 день и собирали сердечную ткань для выделения и анализа РНК, как описано ниже.

Буфер для лизиса ткани MagNA Pure tissue lysis buffer (Roche) добавляли к срезу сердечной ткани и гомогенизировали с использованием шариков из нержавеющей

стали до получения однородного лизата. Инкубация в течение 30 минут при комнатной температуре завершала лизис. РНК выделяли с использованием MagNA Pure96 (Roche) с набором Cellular RNA Large Volume Kit.

Концентрацию РНК нормализовали до 5 нг/мкл, и выполняли одностадийную qPCR с использованием 20 нг РНК, qPCR Taqman Mastermix и следующих зондов Taqman: (Thermo Mm00499266_m1) и GAPDH (Thermo 4352339E).

Условия PCR представляли собой следующие: 50°C в течение 15 минут; 95°C в течение 3 минут; 40 циклов: 95°C в течение 5 сек. Данные анализировали с использованием программного обеспечения QUANTSTUDIO™ Real-time PCR Software. Процент ингибирования для образцов, обработанных ASO, рассчитывали относительно образцов, обработанных физиологическим раствором.

Как показано на фигуре 5, все протестированные ASO были способны снижать уровень мРНК *CAMK2D* при введении мышам C57BL/6J. В совокупности, результаты, представленные в настоящем документе, демонстрируют эффективность ASO как *in vitro*, так и *in vivo*, и подтверждают, что *CAMK2D*-специфические ASO являются модифицирующими заболевание терапевтическими средствами для лечения различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания или нарушения.

По данной заявке РСТ испрашивается приоритет предварительной заявки США 62/633,502, поданной 21 февраля 2018 года; 62/635954, поданной 27 февраля 2018 года; 62/665998, поданной 2 мая 2018 года; и 62/778679, поданной 12 декабря 2018 года, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Формула изобретения

1. Антисмысловой олигонуклеотид (ASO), содержащий непрерывную нуклеотидную последовательность из 10-30 нуклеотидов в длину, которая является комплементарной, например, полностью комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II дельта (*CAMK2D*).
2. ASO по п. 1 или его непрерывная нуклеотидная последовательность, которая по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или примерно на 100% комплементарна последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта *CAMK2D*.
3. ASO по п. 1 или 2, отличающийся тем, что транскрипт *CAMK2D* выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2.
4. ASO по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ASO способен снижать экспрессию белка *CAMK2D* в человеческой клетке (*например*, клетке HEK293), которая экспрессирует белок *CAMK2D*.
5. ASO по п. 4, отличающийся тем, что экспрессия белка *CAMK2D* снижена по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или примерно на 100% по сравнению с экспрессией белка *CAMK2D* в человеческой клетке, которая не подвергалась воздействию ASO.
6. ASO по любому из пп. 1-5, который способен снижать экспрессию транскрипта *CAMK2D* (*например*, мРНК) в клетке человека (*например*, клетке HEK293), которая экспрессирует транскрипт *CAMK2D*.

7. ASO по п. 6, отличающийся тем, что экспрессия транскрипта *CAMK2D* снижена по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или примерно на 100% по сравнению с экспрессией транскрипта *CAMK2D* в клетке человека, которая не подвергалась воздействию ASO.
8. ASO по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ASO представляет собой гэтамер.
9. ASO по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что ASO имеет конструкцию $LLLLD_nLLL$, $LLLLD_nLLLL$ или $LLLLLD_nLLLLL$, где L представляет собой аналог нуклеозида, D представляет собой ДНК, и n может быть любым целым числом от 4 до 24.
10. ASO по п.9, отличающийся тем, что n может представлять собой любое целое число от 6 до 14.
11. ASO по п.9, отличающийся тем, что n может представлять собой любое целое число от 8 до 12.
12. ASO по любому из пп. 9-11, отличающийся тем, что аналог нуклеозида включает 2'-О-алкил-РНК; 2'-О-метил-РНК (2'-ОМе); 2'-алкокси-РНК; 2'-О-метоксиэтил-РНК (2'-МОЕ); 2'-амино-ДНК; 2'-фтор-РНК; 2'-фтор-ДНК; арабинуклеиновую кислоту (ANA); 2'-фтор-ANA; или бициклический аналог нуклеозида (LNA).
13. ASO по любому из пп. 9-12, отличающийся тем, что один или несколько нуклеозидных аналогов представляют собой нуклеозид, модифицированный по сахару.

14. ASO по п. 13, отличающийся тем, что модифицированный по сахару нуклеозид представляет собой повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара.
15. ASO по любому из пп. 9-12, отличающийся тем, что один или несколько аналогов нуклеозидов представляют собой нуклеозид, содержащий бициклический сахар.
16. ASO по п. 14, отличающийся тем, что повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара, представляет собой LNA.
17. ASO по п. 16, отличающийся тем, что LNA выбран из группы, состоящей из ограниченного этилнуклеозида (сEt), 2',4'-ограниченного 2'-О-метоксиэтила (сМОЕ), α -L-LNA, β -D-LNA, 2'-О,4'-С-этилен-мостиковых нуклеиновых кислот (ЕНА), аминок-ЛНА, окси-ЛНА, тио-ЛНА или любой их комбинации.
18. ASO по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что ASO содержит одно или несколько 5'-метилцитозиновых азотистых оснований.
19. ASO по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что ASO способен (i) снижать уровень мРНК, кодирующей CAMK2D, в кардиомиоцитах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM); (ii) снижать уровень белка CAMK2D в hiPSC-CM; (iii) уменьшать, ослаблять или лечить один или более симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, и (iv) любую их комбинацию.
20. ASO по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность комплементарна последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей (i) нуклеотиды 625-842 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1398-59755 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61817-104725 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112162-118021 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119440-135219 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137587-157856 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159191-266174 из SEQ ID NO: 1; или (viii) нуклеотиды 272788-310949 из SEQ ID NO: 1.

21. ASO по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность комплементарна последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей (i) нуклеотиды 675-792 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1448-59705 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61867-104675 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112212-117971 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119490-135169 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137637-157806 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159241-266124 из SEQ ID NO: 1; или (viii) нуклеотиды 272838-310899 из SEQ ID NO: 1.

22. ASO по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность комплементарна последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей (i) нуклеотиды 725-742 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1498-59655 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61917-104625 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112262-117921 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119540-135119 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137687-157756 из SEQ ID NO: 1; (vii) 159291-266 074 из SEQ ID NO: 1; или (viii) нуклеотиды 272888-310849 из SEQ ID NO: 1.

23. ASO по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность содержит SEQ ID NO: 4 - SEQ ID NO: 1713 с одним или двумя несовпадениями.

24. ASO по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из последовательностей, представленных на фигурах 1A и 1B (SEQ ID NO: 4 - SEQ ID NO: 1713).

25. ASO по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность содержит SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 827, SEQ ID NO: 1249, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1524, SEQ ID NO: 1530, SEQ ID NO: 1662 или SEQ ID NO: 1676.

26. ASO по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что непрерывный нуклеотид содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO:

75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 636, SEQ ID NO: 640, SEQ ID NO: 700, SEQ ID NO: 740, SEQ ID NO: 832, SEQ ID NO: 965, SEQ ID NO: 1015, SEQ ID NO: 1065, SEQ ID NO: 1071, SEQ ID NO: 1155, SEQ ID NO: 1475, SEQ ID NO: 1508, SEQ ID NO: 1685, SEQ ID NO: 1686, SEQ ID NO: 1687, SEQ ID NO: 1688 или SEQ ID NO: 1690.

27. ASO по п. 1 или 26, который имеет конструкцию, выбранную из группы, состоящей из конструкций, показанных на фигуре 3, где заглавная буква представляет собой нуклеозид, модифицированный по сахару, а строчная буква представляет собой ДНК.

28. ASO по любому из пп. 1-27, который способен снижать экспрессию белка *SAMK2D* в клетке hiPSC-СМ, экспрессирующей белок *SAMK2D*.

29. ASO по п. 28, отличающийся тем, что экспрессия белка *SAMK2D* снижена по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно 100% по сравнению с клеткой, не подвергнутой воздействию ASO.

30. ASO по любому из пп. 1-29, который способен снижать экспрессию транскрипта *SAMK2D* (например, мРНК) в клетке hiPSC-СМ, экспрессирующей транскрипт *SAMK2D*.

31. ASO по п. 30, отличающийся тем, что экспрессия транскрипта *SAMK2D* снижена по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на

80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно 100% по сравнению с клеткой, не подвергнутой воздействию ASO.

32. ASO по любому из пп. 1-31, который имеет от 14 до 20 нуклеотидов в длину.

33. ASO по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что нуклеотидная последовательность содержит одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей.

34. ASO по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что одна или несколько модифицированных межнуклеозидных связей представляют собой фосфоротиоатную связь.

35. ASO по п. 33 или 34, отличающийся тем, что по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% межнуклеозидных связей модифицированы.

36. ASO по п. 35, отличающийся тем, что каждая из межнуклеозидных связей в ASO представляет собой фосфоротиоатную связь.

37. Конъюгат, содержащий ASO по любому из пп. 1-36, где ASO ковалентно присоединен по меньшей мере к одному нуклеотидному или полинуклеотидному фрагменту.

38. Конъюгат по п. 37, отличающийся тем, что нуклеотидный или полинуклеотидный фрагмент содержит белок, цепь жирной кислоты, сахарный остаток, гликопротеин, полимер или любые их комбинации.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая ASO по любому из пп. 1-36 или конъюгат по пп. 37 или 38 и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, калиевую соль, соль аммония или любую их комбинацию.
41. Фармацевтическая композиция по п. 39 или 40, отличающаяся тем, что дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.
42. Фармацевтическая композиция по п. 41, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист САМК2D.
43. Фармацевтическая композиция по п. 42, отличающаяся тем, что антагонист САМК2D представляет собой антитело против САМК2d или его фрагмент.
44. Набор, содержащий ASO по любому из пп. 1-36, конъюгат по п. 37 или 38, или фармацевтическую композицию по любому из пп. 39-43, а также инструкции по применению.
45. Диагностический набор, содержащий ASO по любому из пп. 1-36, конъюгат по п. 37 или 38, или фармацевтическую композицию по любому из пп. 39-43, а также инструкции по применению.
46. Способ ингибирования или снижения экспрессии белка САМК2D в клетке, включающий введение ASO по любому из пп. 1-36, конъюгата по п. 37 или 38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-43 в клетку, экспрессирующую белок САМК2D, при этом экспрессия белка САМК2D в клетке ингибируется или снижается после введения.
47. Способ ингибирования или снижения экспрессии белка САМК2D в клетке *in vitro*, включающий приведение в контакт ASO по любому из пп. 1-36, конъюгата по п. 37 или 38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-43 с клеткой, экспрессирующей белок САМК2D, при этом экспрессия белка САМК2D в клетке ингибируется или снижается после приведения в контакт.

48. Способ по п. 46 или 47, отличающийся тем, что ASO ингибирует или снижает экспрессию транскрипта *SAMK2D* (*например*, мРНК) в клетке после введения.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что экспрессия транскрипта *SAMK2D* (*например*, мРНК) снижена по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно на 100% после введения по сравнению с клеткой, не подвергнутой воздействию ASO.

50. Способ по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что экспрессия белка SAMK2D снижена по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 99% или примерно на 100% после введения по сравнению с клеткой, не подвергнутой воздействию ASO.

51. Способ по любому из пп. 46-50, отличающийся тем, что клетка представляет собой кардиомиоцит, *например*, hiPSC-CM.

52. Способ уменьшения, ослабления или лечения одного или нескольких симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ASO по любому из пп. 1-36, конъюгата по п. 37 или 38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-43.

53. Применение ASO по любому из пп. 1-36, конъюгата по п. 37 или 38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-43 для изготовления лекарственного средства.

54. Применение ASO по любому из пп. 1-36, конъюгата по п. 37 или 38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-43 для изготовления

лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

55. ASO по любому из пп. 1-36, конъюгат по п. 37 или 38, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 39-43 для применения в терапии.

56. ASO по любому из пп. 1-36, конъюгат по п. 37 или 38, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 39-43 для применения в терапии сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

57. ASO по п. 19, способ по п. 52, применение по п. 54 или ASO для применения по п. 56, где сердечно-сосудистое заболевание или нарушение включает болезнь коронарной артерии, инсульт, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную аритмию, врожденное заболевание сердца, кардит с пороком клапанов сердца, аневризмы аорты, заболевание периферической артерии, тромбэмболическое заболевание, венозный тромбоз или любую их комбинацию.

58. Способ, применение или ASO по п. 57, где сердечно-сосудистое заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность.

59. Способ, применение или ASO по п. 58, в котором сердечная недостаточность включает левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечную недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF), гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертоническую болезнь сердца (HND) или гипертрофическую гиперчувствительную кардиомиопатию.

60. Способ по любому из пп. 52 и 57-59, применение по любому из пп. 54 и 57-59 или ASO для применения по любому из пп. 56-59, отличающийся тем, что субъектом является человек.

61. Способ по любому из пп. 52 и 57-60, применение по любому из пп. 54 и 57-60 или ASO для применения по любому из пп. 56-60, где ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию вводят внутрикardiально, перорально, парентерально, интратекально, внутрицеребровентрикулярно, пульмонально, местно или внутрижелудочно.

ФИГ. 1А

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO №.	ASO с химической структурой
4	725	739	CGAAAGTAGCTCGCC	ASO-0095	OxyMCs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs DNATs DNAmcs DNAGs OxyMCs OxyMC
5	725	740	CCGAAAGTAGCTCGCC	ASO-0096	OxyMCs DNAmcs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs DNATs DNAmcs DNAGs OxyMCs OxyMC
6	726	739	CGAAAGTAGCTCGC	ASO-0097	OxyMCs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs OxyTs OxyMCs OxyGs OxyMC
7	726	740	CCGAAAGTAGCTCGC	ASO-0098	OxyMCs OxyMCs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs OxyTs OxyMCs OxyGs OxyMC
8	726	741	TCCGAAAGTAGCTCGC	ASO-0099	OxyTs OxyMCs DNAmcs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs DNATs OxyMCs OxyGs OxyMC
9	726	742	GTCCGAAAGTAGCTCGC	ASO-0100	OxyGs DNATs DNACs DNAmcs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs DNATs OxyMCs OxyGs OxyMC
10	727	741	TCCGAAAGTAGCTCG	ASO-0101	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs OxyTs OxyMCs OxyG
11	727	742	GTCCGAAAGTAGCTCG	ASO-0102	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs OxyTs OxyMCs OxyG
12	728	742	GTCCGAAAGTAGCTC	ASO-0103	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNATs DNAas DNAGs DNACs OxyTs OxyMC
13	1498	1514	TGGATATAGGGCAAGGG	ASO-0104	OxyTs DNAGs DNAGs DNAas DNATs DNAas DNATs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNACs DNAas DNAas OxyGs OxyGs OxyG
14	1539	1554	AGAATGATGGTGAGCG	ASO-0105	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNATs DNAGs DNAas DNATs DNAGs DNAGs DNATs DNAGs DNAas OxyGs OxyMCs OxyG
15	1796	1812	AGGAATTGGGT TTGGGT	ASO-0106	OxyAs DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNATs DNATs DNAGs DNAGs DNAGs DNATs DNATs DNAGs OxyGs OxyGs OxyT
16	1797	1815	AAGAGGAATTGGTTTGGG	ASO-0001	OxyAs OxyAs DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNATs DNATs DNAGs DNAGs DNAGs DNATs DNATs DNATs OxyGs OxyGs OxyG
17	2299	2318	GAGCACACATTATTAATCAA	ASO-0107	OxyGs OxyAs OxyGs DNACs DNAas DNACs DNAas DNACs DNAas DNATs DNATs DNACs DNATs DNATs DNAas DNAas OxyTs OxyMCs OxyAs OxyA
18	2415	2434	ATTGATTTTAGTGGATTGCC	ASO-0108	OxyAs DNATs DNATs DNAGs DNAas DNATs DNATs DNATs DNATs DNAas DNAGs DNATs DNAGs DNAGs DNAas DNATs DNATs OxyGs OxyMCs OxyMC
19	2485	2514	CCTGGAAACCAATAATTAGC	ASO-0109	OxyMCs DNACs DNATs DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNACs DNACs DNAas DNAas DNATs DNAas DNAas DNATs DNATs OxyAs OxyGs OxyMC
20	2496	2514	CCTGGAAACCAATAATTAG	ASO-0110	OxyMCs OxyMCs DNATs DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNACs DNACs DNAas DNAas DNATs DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
21	2496	2515	CCCTGGAAACC	ASO-	OxyMCs OxyMCs DNACs DNATs DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNACs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			AATAATTAG	0111	DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts OxyAs OxyG
22	2497	2514	CCTGGAAACCA ATAATTA	ASO-0112	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyA
23	2497	2515	CCCTGGAAACC AATAATTA	ASO-0113	OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyA
24	2566	2583	GATAATTTGG CAGCATA	ASO-0002	OxyGs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
25	2566	2584	TGATAATTTG GCAGCATA	ASO-0003	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyTs OxyA
26	2566	2585	TTGATAATTTG GCAGCATA	ASO-0004	OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
27	2587	2584	TGATAATTTG GCAGCAT	ASO-0005	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyT
28	2568	2585	TTGATAATTTG GCAGCA	ASO-0006	OxyTs OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs OxyA
29	2570	2586	GTTGATAATTT GGCAG	ASO-0007	OxyGs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyGs OxyMCs OxyAs OxyG
30	2571	2588	GTGTTGATAAT TTTGGCA	ASO-0008	OxyGs OxyTs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyGs OxyMCs OxyA
31	2571	2590	TGGTGTGATA ATTTGGCA	ASO-0009	OxyTs OxyGs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyMCs OxyA
32	2572	2590	TGGTGTGATA ATTTGGC	ASO-0010	OxyTs OxyGs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs OxyGs OxyMC
33	2572	2591	TTGGTGTGAT AATTTGGC	ASO-0011	OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyMC
34	2574	2592	TTTGGTGTGA TAATTTG	ASO-0114	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
35	2575	2594	TTTTGGTGT GATAATTT	ASO-0115	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
36	2576	2594	TTTTGGTGT GATAATTT	ASO-0116	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
37	2576	2595	CTTTTGGTGT TGATAATT	ASO-0117	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
38	2577	2595	CTTTTGGTGT TGATAATT	ASO-0118	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
39	2577	2596	GCTTTTGGTG TTGATAATT	ASO-0119	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyT
40	2578	2595	CTTTTGGTGT	ASO-	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TGATAAT	0120	DNAIs DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
41	2578	2596	GCTTTTGGTG TTGATAAT	ASO-0121	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAIs DNAas OxyAs OxyT
42	2578	2597	AGCTTTTGGT GTTGATAAT	ASO-0122	OxyAs DNAgs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
43	2579	2596	GCTTTTGGTG TTGATAA	ASO-0123	OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
44	2579	2597	AGCTTTTGGT GTTGATAA	ASO-0124	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAIs OxyAs OxyA
45	2579	2598	AAGCTTTTGG TGTTGATAA	ASO-0125	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAIs OxyAs OxyA
46	2580	2596	GCTTTTGGTG TTGATA	ASO-0126	OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs OxyAs OxyTs OxyA
47	2580	2597	AGCTTTTGGT GTTGATA	ASO-0127	OxyAs OxyGs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs OxyAs OxyTs OxyA
48	2580	2598	AAGCTTTTGG TGTTGATA	ASO-0128	OxyAs DNAas DNAgs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs OxyGs OxyAs OxyTs OxyA
49	2581	2597	AGCTTTTGGT GTTGAT	ASO-0129	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs OxyAs OxyT
50	2581	2598	AAGCTTTTGG TGTTGAT	ASO-0130	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas OxyAs OxyT
51	2582	2598	AAGCTTTTGG TGTTGA	ASO-0131	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs OxyGs OxyA
52	2607	2623	GTTGAAAATAC CCACCC	ASO-0132	OxyGs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNacs DNacs DNacs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyMC
53	2851	2870	TTTAAAATAG TTATTCAT	ASO-0133	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
54	3238	3256	TTATGTCAACA GCTATTT	ASO-0134	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAgs DNAIs DNacs DNAas DNAas DNacs DNAas DNAgs DNacs DNAIs DNAas OxyTs OxyTs OxyT
55	3576	3593	ATTTGCAATAA ATATGGA	ASO-0135	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAgs DNacs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
56	3778	3794	CTGTGGAGTAG AGACTA	ASO-0136	OxyMCs OxyTs DNAgs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAIs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyMCs OxyTs OxyA
57	4221	4240	TAGGTAGTCT TTGAAGCAG	ASO-0137	OxyTs DNAas DNAgs DNAgs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyG
58	4225	4241	GTAGGTAGTTC TTTGA	ASO-0138	OxyGs OxyTs OxyAs OxyGs DNAgs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs OxyAs OxyA
59	4926	4945	GTAATAATGAC	ASO-	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNacs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			ACAATACTT	0139	DNAAs DNAcs DNAas DNAas DNAIs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
60	4982	4998	TGACCATTTTG AAGGAA	ASO-0140	OxyTs OxyGs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAas DNAgs DNAgs OxyAs OxyA
61	5256	5274	GATTTATTTTCA GTATTTG	ASO-0141	OxyGs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAgs DNAIs DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
62	5798	5814	TATGGTATGTA TGACTA	ASO-0142	OxyTs OxyAs OxyTs OxyGs DNAgs DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAas OxyMCs OxyTs OxyA
63	6204	6221	ACTTTATATAAT TTGACA	ASO-0143	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
64	6209	6228	TTCTTGGACTT TATATAATT	ASO-0012	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAIs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
65	6211	6228	TTCTTGGACTT TATATAA	ASO-0144	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
66	6787	6813	GTAGCAAGAAT TAGTTT	ASO-0145	OxyGs OxyTs OxyAs OxyGs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
67	7148	7184	TTAATATCAAG ACCTAT	ASO-0146	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAcs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyT
68	7248	7264	CTGGAAGTGTG GATATA	ASO-0147	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAas DNAgs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAIs DNAas OxyTs OxyA
69	7738	7756	TGTAACCTAAA ATCTTAA	ASO-0148	OxyTs OxyGs OxyTs OxyAs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAcs DNAcs DNAIs OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
70	7987	8006	TAGTACTTTATT CATGCTTG	ASO-0149	OxyTs DNAas DNAgs DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAIs DNAgs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyG
71	8068	8085	TTTCTTTAAATC AATACT	ASO-0150	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAcs DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
72	8560	8577	AGGAGTAAAA TGAGACT	ASO-0151	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAgs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAgs DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyT
73	8994	9012	AATGGGAAGAT AAAATGTA	ASO-0152	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyTs OxyA
74	9181	9199	AACCATTTTCC TACCATTT	ASO-0153	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAIs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAIs OxyTs OxyT
75	9246	9263	TGTATAGTGAG ATATTTT	ASO-0154	OxyTs OxyGs OxyTs OxyAs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
76	9752	9768	AAGTAGGGAGA ATGTTC	ASO-0155	OxyAs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAIs OxyGs OxyTs OxyTs OxyMC
77	10016	10033	CTAATATATGA GAAGTAA	ASO-0156	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyAs OxyA
78	10465	10484	TTCATGCTTTAT	ASO-	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAIs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO №.	ASO с химической структурой
			TTCAATGT	0157	DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAas DNAIs OxyGs OxyT
79	10665	10684	GAAATTCAAAT TATCCAGAA	ASO-0158	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
80	10856	10874	AGAGTTCAAAT TGGGATGG	ASO-0013	OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs OxyAs OxyTs OxyGs OxyG
81	10862	10881	AGAAAAGAGAG TTCAAATTG	ASO-0159	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
82	11520	11539	TTATTCAAAATA CAACCTCA	ASO-0160	OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
83	11881	11897	TATTAATTACTG TGCCA	ASO-0161	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyA
84	12135	12154	AGAAAATACTG AATTATACA	ASO-0162	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
85	12328	12346	GTAGAATGGAT CAAAATTG	ASO-0163	OxyGs OxyTs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAIs DNAcs DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
86	12722	12741	GAATAGGTATT AGAAATATG	ASO-0164	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAgs DNAgs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
87	13070	13089	TATTTATGATA TGATTATT	ASO-0165	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAas DNAIs OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
88	13270	13286	TTGCAGTACAT AGGGAA	ASO-0166	OxyTs OxyTs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAgs OxyGs OxyAs OxyA
89	13559	13573	CTCGCATACTT TGTC	ASO-0167	OxyMCs DNAIs DNAmcs DNAgs DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs OxyTs OxyGs OxyTs OxyMC
90	13722	13740	TAATTTTACTTG ACTTTAC	ASO-0168	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAcs DNAIs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
91	14250	14266	TACTTAGTCAC TCTTAA	ASO-0169	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAcs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
92	14390	14407	ATCTTAGTTTTG GATTTG	ASO-0170	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
93	14747	14766	ATTTAAATCGA AGTTGTCTT	ASO-0171	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAmcs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
94	14764	14780	TAGGGAGGCTA AATATT	ASO-0172	OxyTs OxyAs OxyGs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAIs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
95	15458	15475	TGGACATTATG ATTATCA	ASO-0173	OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAas DNAIs DNAIs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
96	15470	15487	ATTGGGAGATT ATGGACA	ASO-0014	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAgs DNAas OxyMCs OxyA
97	15644	15663	TTTGTTTGGGA	ASO-	OxyTs OxyTs OxyTs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AAATGATAA	0017	DNAGs DNAIs DNAAs DNAas DNAlS DNAGs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
136	28857	28873	CTGGAGAAGTT TTGAAG	ASO-0210	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs OxyAs OxyAs OxyG
137	28897	28915	TAAAAGAGTTT GCATAGGA	ASO-0211	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAas DNAlS DNAlS OxyGs OxyGs OxyA
138	29430	29446	AATATTATTGGT TGAGC	ASO-0212	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS OxyGs OxyAs OxyGs OxyMC
139	30003	30020	TCTCATAAACTT CATTCC	ASO-0213	OxyTs OxyMCs DNAlS DNAlS DNAas DNAlS DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAas DNAlS OxyTs OxyMCs OxyMC
140	30007	30024	CCTCTCTCATA AACTTCA	ASO-0214	OxyMCs DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAas DNAlS DNAas DNAas DNAas DNAGs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyA
141	30420	30439	ACATTATCTTCA TTAAACAA	ASO-0215	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAas DNAlS DNAlS DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
142	30634	30653	ATAACTCTGTG TATTAGCAT	ASO-0216	OxyAs DNAlS DNAas DNAas DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAas DNAlS DNAlS DNAlS DNAas OxyGs OxyMCs OxyAs OxyT
143	30870	30888	CAGATTTTATTT GTCATTC	ASO-0217	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
144	31207	31225	AGAAAAGAATG AAACTGTT	ASO-0218	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
145	31565	31582	TGAATTTAAAT GAGAGTA	ASO-0219	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAlS DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAlS DNAGs DNAas DNAGs OxyAs OxyGs OxyTs OxyA
146	31711	31728	TAACCTTTTCAG ATGGCAT	ASO-0220	OxyTs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAas DNAlS DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyT
147	32776	32793	TAAGTCATCAT CATCGTC	ASO-0221	OxyTs OxyAs OxyAs OxyGs DNAlS DNAGs DNAas DNAlS DNAGs DNAas DNAlS DNAGs DNAas DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyMC
148	33003	33022	AAAGAACAGTC CTAATACAA	ASO-0222	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAas DNAas DNAlS OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
149	33008	33024	CCAAAGAACAG TCCTAA	ASO-0223	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAas DNAGs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyA
150	33577	33596	ATAAGTAACAA CACAGATGA	ASO-0224	OxyAs OxyTs OxyAs DNAas DNAGs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyGs OxyA
151	33580	33598	CAATAAGTAAC AACACAGA	ASO-0018	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAas DNAGs DNAlS DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
152	34058	34077	GCAAAAGTCTT AAATACTTC	ASO-0225	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyTs OxyMC
153	34060	34077	GCAAAAGTCTT AAATACT	ASO-0226	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
154	34238	34256	ATCAATATTAA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAas DNAlS DNAas DNAlS DNAlS DNAas

8/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			CTTTACAT	0021	DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
193	47165	47183	CTAGTCATTTCTTTGGGTC	ASO-0263	OxyMCs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNacs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAgs OxyTs OxyMC
194	47167	47183	CTAGTCATTTCTTTGGG	ASO-0264	OxyMCs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNacs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyGs OxyG
195	47770	47788	TAATTTATCATGTATTCAG	ASO-0265	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNacs DNAas DNAIs DNags DNAIs DNAas DNAIs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyG
196	47915	47931	CATTACCACTATATCAT	ASO-0266	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNacs DNAas DNAas DNacs DNAIs DNAas DNAIs DNAas OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
197	48166	48183	TTTTCTTATCAAATATGCA	ASO-0267	OxyTs OxyTs OxyTs DNAIs DNacs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNacs DNAas DNAas DNAIs DNAas OxyTs OxyGs OxyMCs OxyA
198	48838	48855	TGAATAATGTTTACTAA	ASO-0268	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNags DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas OxyMCs OxyTs OxyAs OxyA
199	49269	49286	ATCTGTGAATACCTTTGAA	ASO-0269	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAIs DNags DNAIs DNags DNAas DNAas DNAIs DNAas DNacs DNAIs DNAIs OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
200	49272	49289	GAAATCTGTGATACTTT	ASO-0270	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNacs DNacs DNags DNAIs DNags DNAas DNAas DNAIs DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
201	50015	50034	TATACTTGTTCTCTCACTTT	ASO-0271	OxyTs OxyAs DNAIs DNAas DNacs DNAIs DNAIs DNags DNAIs DNAIs DNacs DNAIs DNacs DNAIs DNacs DNAas DNacs OxyTs OxyTs OxyT
202	50024	50041	CATTAATATAC TTGTTCT	ASO-0272	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNacs DNAIs DNAIs OxyGs OxyTs OxyTs OxyMC
203	50265	50283	ATGAAAATAAATGATCTAG	ASO-0273	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNags DNAas DNAIs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyG
204	50610	50628	TCATTCTTAAAA TACTAAC	ASO-0274	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAIs DNacs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNacs OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
205	50889	50907	CTTGTTTAAAT TCTAATA	ASO-0275	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNacs DNAIs OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
206	51319	51337	TGATATAGCAAAGCAATGT	ASO-0276	OxyTs OxyGs OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNags DNAIs DNacs DNAas DNAas DNAas DNags DNacs DNAas OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
207	51570	51588	TTATGACTGGAAGAACAAA	ASO-0277	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNags DNAas DNacs DNAIs DNags DNags DNAas DNAas DNags DNAas DNags DNAas OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
208	51576	51594	TGTTTATTATGACTGGAAG	ASO-0022	OxyTs OxyGs OxyTs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNags DNAas DNacs DNAIs DNags OxyGs OxyAs OxyAs OxyG
209	51789	51807	ATTTGACAAGACTTACAT	ASO-0278	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAIs DNags DNAas DNacs DNAas DNAas DNags DNAas DNacs DNAas DNacs DNAIs DNAIs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
210	51976	51993	TGCACTTTTATCTTTAAC	ASO-0279	OxyTs OxyGs OxyMCs OxyAs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNacs DNAIs DNAIs DNAIs OxyAs OxyAs OxyMC
211	52383	52401	ATGATTTAATA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TTTGGG	0280	DNAas DNAIs DNAIs DNAIs OxyTs OxyGs OxyGs OxyG
212	52840	52859	TGAAATTTTAA GGACAGAAA	ASO-0281	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
213	52861	52879	TTTAAATGGAAC TAAACTAT	ASO-0282	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAIs DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyAs OxyT
214	53490	53507	AAATGAACGAG GAACTGG	ASO-0283	OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAmcs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyGs OxyG
215	53682	53698	TGTTACTAGTC ATCATG	ASO-0284	OxyTs OxyGs OxyTs DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAcs DNAas DNAIs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyG
216	54402	54421	AGGAAAATTGT GGAATCTTT	ASO-0285	OxyAs OxyGs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAIs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
217	54418	54434	ATTTGGTTTAC TAAGGA	ASO-0286	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAgs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAas DNAas OxyGs OxyGs OxyA
218	54752	54770	AATAGAAAATT AGTTTAGA	ASO-0287	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs OxyTs OxyAs OxyGs OxyA
219	54932	54950	TTGCAAAATAA TATGTTCT	ASO-0288	OxyTs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAgs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyT
220	55303	55319	TAAAGGATGGT ATGGCT	ASO-0289	OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAas DNAIs OxyGs OxyGs OxyMCs OxyT
221	55457	55473	TGGAGTACAAA AATGAG	ASO-0290	OxyTs OxyGs OxyGs OxyAs DNAgs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs OxyGs OxyAs OxyG
222	55843	55862	GTTAAGAAATT TTGAAGTGC	ASO-0023	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAgs OxyTs OxyGs OxyMC
223	55912	55929	AGATCAAGGCT AAAGAGA	ASO-0291	OxyAs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyAs OxyGs OxyA
224	56166	56184	TTGATAGTGAA TGAAATTT	ASO-0292	OxyTs OxyTs OxyGs OxyAs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
227	56918	56935	TATATTTAATCA GATATC	ASO-0297	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAcs DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyMC
228	57034	57051	TGCCTGAATAA AGTAAGA	ASO-0299	OxyTs OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAIs DNAas DNAas OxyGs OxyA
229	57343	57361	TAATTTACTTGA CATTTTC	ASO-0299	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAIs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
230	57600	57617	ATTATTATAAGC TATTTG	ASO-0300	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAIs DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
231	57859	57876	TAATTGATATAA AGTAGC	ASO-0301	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAgs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyTs OxyAs OxyGs OxyMC
232	58265	58282	AAGAACTTCTT	ASO-	OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			CAATGCA	0302	DNAcs DNAas DNAas DNAts OxyGs OxyMCs OxyA
233	58617	58633	AAAATAGGTTA GGTCTG	ASO-0303	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAGs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyG
234	58780	58798	GTTGAGAATAC AGATTG	ASO-0304	OxyGs OxyTs OxyTs OxyGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
235	58919	58937	AGACACATTT ATTTAAG	ASO-0305	OxyAs OxyGs OxyAs OxyMCs DNAas DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas OxyAs OxyG
236	59562	59581	TTTATTTACAAT CCTTAAA	ASO-0308	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAas DNACs DNAas DNAas DNAts DNACs DNACs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
237	59636	59654	TTTATTTAAGG ACCAGAC	ASO-0024	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNACs DNACs OxyAs OxyGs OxyAs OxyMC
238	59638	59655	TTTATTTAAG GACCAG	ASO-0307	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAGs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyG
239	61917	61935	TGTCTATAATAT CTCCATC	ASO-0308	OxyTs DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts DNACs DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
240	62140	62158	CATTATGATATA AACATGT	ASO-0309	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAs DNACs OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
241	62487	62506	TAATCTAAGGT TACTAAGA	ASO-0310	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNACs DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAas DNACs DNAts OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
242	62667	62683	ATGGCTACTTT GGTTTT	ASO-0311	OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNACs DNAts DNAas DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyT
243	62877	62894	ATTGCCTAGAA GAAATGA	ASO-0312	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs OxyTs OxyGs OxyA
244	63189	63205	TTTGATAGG TATATG	ASO-0313	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
245	63479	63496	GTTTCTGTGAT AATTTAA	ASO-0314	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
246	63973	63991	TATAAATGGCA GTACAGAT	ASO-0315	OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNACs OxyAs OxyGs OxyAs OxyT
247	63976	63994	ATTTATAAATG GCAGTACA	ASO-0316	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAas DNAGs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
248	64358	64377	TATTTCTTCTT TCTGACT	ASO-0317	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs OxyMCs OxyT
249	64756	64775	AGGGAAGGCA AAATCTACAT	ASO-0318	OxyAs OxyGs OxyGs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNACs DNAts DNAas DNACs OxyAs OxyT
250	64986	65003	ACAGAGAAGGT AATGCAT	ASO-0319	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyT
251	65329	65348	TAAGTGATTT	ASO-	OxyTs DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			GTAGGGGCC	0320	DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAgs OxyMCs OxyMC
252	65338	65357	GCTATTAGGTA AGTGTATTT	ASO-0025	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyTs OxyT
253	65831	65849	CCTTTACCTCA TTCAAAAC	ASO-0321	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyAs OxyAs OxyAs OxyMC
254	65833	65849	CCTTTACCTCA TTCAAA	ASO-0322	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
255	66693	66712	AAGAGTAAGTA AAATAAAGA	ASO-0323	OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
256	66728	66744	CTTGGAAATTTG TGGGAT	ASO-0324	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyGs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs OxyAs OxyT
257	66984	67001	GTTTATAGATT GATTCAT	ASO-0325	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
258	67218	67236	AGTAATTTATAA GAACATT	ASO-0326	OxyAs OxyGs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
259	67545	67563	CAATGTGTTTA TGTTTTGA	ASO-0327	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyTs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyA
260	68059	68078	TTTCTAATTTTC ATGCTAT	ASO-0328	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAcs OxyTs OxyAs OxyT
261	68336	68353	ATTGTTTCTCAT ATTCCC	ASO-0329	OxyAs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyMC
262	68408	68425	AAAGATCAAGT AAAGGCA	ASO-0330	OxyAs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyGs OxyMCs OxyA
263	68767	68783	ATTCTGAGTAA GGGGTC	ASO-0331	OxyAs OxyTs OxyTs DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
264	69058	69086	ATACATTTTACA TTATTCT	ASO-0332	OxyAs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyT
266	69608	69625	CTACATTAATAA ATGGCC	ASO-0335	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyMC
267	69781	69798	TTCATAAATTCC AGGTGC	ASO-0336	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAts OxyGs OxyMC
268	69942	69960	TAGCAATACAT GAGAAGAA	ASO-0026	OxyTs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyA
269	70003	70020	ATTCTGTGTTG TGCTTTA	ASO-0337	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyA
270	70130	70147	GAGTAAATGTT TCTGAAT	ASO-0338	OxyGs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyAs OxyT
271	70608	70623	TATATAGTTTAG	ASO-	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			ATTACA	0339	DNAGs DNAas DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
272	71071	71090	CTGTATTTATTA GTTCCAC	ASO-0340	OxyMCs OxyTs DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMC
273	71222	71239	TTCTTACTAATG TTGAAC	ASO-0341	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyAs OxyMC
274	71370	71389	ATTATACATTTT ATTATTAT	ASO-0342	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
275	71872	71889	AGGTGACATAA GAGAACC	ASO-0343	OxyAs OxyGs OxyGs DNAts
276	71912	71929	ACATTAAGTTT GAATACC	ASO-0344	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
277	72300	72318	TTTTCTCTGGC TTAAATAT	ASO-0345	OxyTs OxyTs DNAts
278	73019	73038	ATTAATATAGAA AGAAGATG	ASO-0348	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
279	73024	73041	CAGATTAATAT ACAAAGA	ASO-0347	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
280	73605	73621	AAGCTTTAGTG GGAGGG	ASO-0348	OxyAs OxyAs OxyGs DNAts
281	74353	74369	ACAAAGGGTAG TAATAT	ASO-0349	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
282	74557	74574	CTTACATGTCA TTTTCTG	ASO-0350	OxyMCs OxyTs DNAts
283	75074	75093	TCTTATTTACAA TACAGGTA	ASO-0027	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts
284	75414	75431	TCAAACATTTCT TTAGGA	ASO-0351	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
285	75419	75438	TAATAATTCAAA CATTCTT	ASO-0352	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts
286	75815	75833	GAATAATGAAT AAATGCCA	ASO-0353	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts
304	76173	76189	TATTGTGGAGT ATGGAA	ASO-0388	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyAs OxyA
305	76334	76351	GAAAGGTAATA AATTAGG	ASO-0389	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyGs OxyG
306	77425	77443	TGGAAGGTAATA TGACTGAA	ASO-0390	OxyTs OxyGs OxyGs DNAts
307	77701	77720	ATGAAAATTGT	ASO-	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			ATCTGTAAA	0391	DNAas DNAts DNACs DNAts DNAGs OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
308	77709	77726	AAGCTAATGAA AATTGTA	ASO-0392	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyGs OxyTs OxyA
309	78259	78278	AAGGAATAGCA TGATTAACA	ASO-0393	OxyAs OxyAs OxyGs OxyGs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAGs DNACs DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyMCs OxyA
310	78542	78558	TGGCTGAGAG GTGAATC	ASO-0394	OxyTs OxyGs OxyGs DNACs DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAas DNAas OxyTs OxyMC
311	78838	78855	TCTAAATTTAAA GTGAAGA	ASO-0395	OxyTs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAGs OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
312	79088	79107	TGAAGTCAAAA TTAGTCATC	ASO-0028	OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAGs DNAts DNACs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAts OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
313	79090	79107	TGAAGTCAAAA TTAGTCA	ASO-0396	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAGs DNAts DNACs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyTs OxyMCs OxyA
314	79400	79417	ATTTACTTCAGT ACCATT	ASO-0397	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNACs DNAts DNAts DNACs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNACs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
315	81257	81273	GCTGCTTTGAT AGATGA	ASO-0398	OxyGs DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAGs OxyAs OxyTs OxyGs OxyA
316	81553	81570	GTGCTGGGGT CTTAACCT	ASO-0399	OxyGs DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAas DNAas DNACs OxyTs OxyT
317	81771	81787	TATTTAAGTTCT TGTC	ASO-0400	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyMCs OxyA
318	82146	82165	ACTTCATAGTA GGTGTGAGA	ASO-0401	OxyAs DNACs DNAts DNAts DNACs DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAas OxyGs OxyA
319	82479	82498	TTAATTCCTCC TAGATGTC	ASO-0402	OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNACs DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyMC
320	82701	82720	AAGGTTGTTAA TGCTAAAGA	ASO-0403	OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
321	82880	82897	TAATACTTTATG TAATAG	ASO-0404	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNACs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas OxyAs OxyTs OxyAs OxyG
322	83174	83190	ATTCTTAAAGG TCTAAG	ASO-0405	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNACs OxyTs OxyAs OxyAs OxyG
323	83423	83441	TAGTTGACACA TATTATAA	ASO-0029	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAGs DNAas DNACs DNAas DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
324	83475	83491	GTGATTTTATA GTTGGT	ASO-0406	OxyGs OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAGs OxyGs OxyT
325	83877	83895	GAATATTTTATA ATTTGAT	ASO-0407	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyT
326	84086	84083	TACATATAAATC	ASO-	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TAAAGG	0408	DNAIs DNACs DNAIs DNAAs OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
327	84562	84581	TTTGTTTCACC ATTTTATAC	ASO-0409	OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNACs DNAAs DNAIs DNAIs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs OxyTs OxyAs OxyMC
328	84563	84581	TTTGTTTCACC ATTTTATA	ASO-0410	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAIs DNAIs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs OxyTs OxyA
329	84941	84960	CTATGTCAATTT AATTCTTA	ASO-0411	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyA
330	85428	85447	TTATTTACTTTG CTCCACAC	ASO-0412	OxyTs OxyTs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNACs DNAts DNACs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyMC
331	85432	85449	CTTTATTTACTT TGCTCC	ASO-0413	OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNACs OxyTs OxyMCs OxyMC
332	86205	86223	AGTCAGAGAGG TAAATTC	ASO-0414	OxyAs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAs DNAGs DNAs DNAGs DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
333	86473	86490	GAATGATAAAA GTTTACA	ASO-0415	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
334	86476	86495	ATGGAGAATGA TAAAGTTT	ASO-0430	OxyAs OxyTs OxyGs OxyGs DNAs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
335	86477	86494	TGGAGAATGAT AAAAGTT	ASO-0416	OxyTs OxyGs OxyGs OxyAs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyTs OxyT
336	87943	87959	CTAGATGGTTA GAATTC	ASO-0417	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyGs DNAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
337	89252	89271	ATATATTTAAT TCTATTA	ASO-0418	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAs OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
338	89426	89442	TAGCTGTTTTG GAAGAT	ASO-0419	OxyTs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAs DNAs DNAGs OxyAs OxyT
339	89534	89550	AGTTTGAGATA CTATGT	ASO-0420	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNACs DNAts OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
340	89977	89994	TTCACTTTTGA GTTAAT	ASO-0421	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
341	90288	90305	TAGTTTAGGTT TAATAAA	ASO-0422	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
342	90666	90684	ATTTAGAAGAA TAAAGGGA	ASO-0423	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyGs OxyGs OxyA
343	90891	90907	CACTTACTTCA GGGATT	ASO-0424	OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAs DNACs DNAts DNAts DNACs DNAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyT
344	91334	91350	CTTAGATGTAA TTTTGC	ASO-0425	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyAs DNAGs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyGs OxyMC
345	91479	91496	AATTTGTCTATA	ASO-	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAs DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой ure
			GGCATC	0443	DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
365	97969	97988	ATGTTTAAAGA GGTGA CTGA	ASO-0444	OxyAs OxyTs OxyGs DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAA s DNAA s DNAGs DNAA s DNAGs DNAGs DNAls DNAGs DNAA s DNAA s DNAA s OxyTs OxyGs OxyA
366	98248	98264	GTTATGGAGAC AGGGAT	ASO-0445	OxyGs DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAGs DNAGs DNAA s DNAGs DNAA s DNAA s DNAA s DNAA s DNAGs OxyGs OxyGs OxyAs OxyT
367	98254	98271	GAATTTTGTAT GGAGAC	ASO-0446	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAls DNAls DNAls DNAGs DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyMC
368	98912	98931	AGTGTCTTAAT AAATCAGCC	ASO-0447	OxyAs OxyGs DNAls DNAGs DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAA s DNAA s DNAls DNAA s DNAA s DNAls DNAA s DNAA s DNAls DNAA s DNAA s DNAGs OxyMCs OxyMC
369	99114	99131	TTTGGAAATAG TTTTGAC	ASO-0448	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAA s DNAA s DNAA s DNAls DNAA s DNAGs DNAls DNAls DNAls OxyTs OxyGs OxyAs OxyMC
370	99504	99522	AATATCTTCTT TGATTTT	ASO-0449	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAGs DNAA s OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
371	99506	99524	TTAATATCTTC TTTGATT	ASO-0450	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls OxyGs OxyAs OxyTs OxyT
372	99980	99996	TAGTCAACAA TCTAAT	ASO-0451	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAls DNAA s DNAA s DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAA s DNAls DNAls OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
373	100155	100173	TTTCTAGTTTCT GATGATC	ASO-0452	OxyTs OxyTs OxyTs DNAA s DNAls DNAA s DNAGs DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls OxyGs OxyAs OxyTs OxyMC
374	100155	100174	CTTCTAGTTTC TGATGATC	ASO-0453	OxyMCs DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAA s DNAGs DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls OxyAs OxyTs OxyMC
375	100156	100173	TTTCTAGTTTCT GATGAT	ASO-0454	OxyTs OxyTs OxyTs DNAA s DNAls DNAA s DNAGs DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls OxyTs OxyGs OxyAs OxyT
376	100158	100174	CTTCTAGTTTC TGATGAT	ASO-0455	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAA s DNAls DNAA s DNAGs DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls OxyAs OxyT
377	100156	100175	TCTTCTAGTTT CTGATGAT	ASO-0456	OxyTs OxyMCs DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls OxyAs OxyT
378	100207	100223	GTTCTCACCAA TATTAG	ASO-0457	OxyGs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAls DNAA s DNAA s DNAA s DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls OxyTs OxyAs OxyG
379	100299	100317	AAAGTTATAAAT ATTCTAG	ASO-0458	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAls DNAls DNAA s DNAls DNAA s DNAA s DNAls OxyTs OxyAs OxyG
380	100520	100538	TATTTATCTTT AAATTAC	ASO-0459	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAls DNAA s DNAls OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
381	100773	100789	TGAGACCTTAT ATTATT	ASO-0460	OxyTs OxyGs OxyAs OxyGs DNAA s DNAA s DNAA s DNAls OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
382	101632	101649	GTTTCTTATAT CATCAC	ASO-0461	OxyGs OxyTs OxyTs DNAls DNAA s DNAls DNAls DNAls DNAA s DNAls OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
383	101749	101767	AACAATAAAATT	ASO-	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAA s DNAls DNAA s DNAA s DNAA s

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			TTAGTT	0597	DNAIs DNAIs DNAIs OxyAs OxyGs OxyTs OxyT
473	120625	120644	ACCCCTTCATAA ACTAAGCAA	ASO-0598	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs OxyAs OxyA
474	121028	121044	TAACCTTCATAA TTTGGAG	ASO-0599	OxyTs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyGs OxyAs OxyG
475	121118	121133	GAAAATTACTT ACATAGC	ASO-0600	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas OxyTs OxyAs OxyGs OxyMC
476	121518	121535	AGAAAATACTT ATGTTACAA	ASO-0601	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
477	121875	121892	TAAGTTGGCAA GGGAAGG	ASO-0602	OxyTs DNAas DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAgs OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
478	122048	122065	GAGGATTTGA GGAGAGT	ASO-0603	OxyGs OxyAs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyTs OxyAs OxyGs OxyT
479	122628	122644	TAGTAAATTGT GAAAGCAG	ASO-0604	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyG
480	122628	122644	TAGTAAATTGT GAAAGC	ASO-0605	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
481	123358	123373	AGGTAGAATGC AGTTGGA	ASO-0606	OxyAs OxyGs DNAgs DNAIs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs OxyGs OxyA
482	123540	123557	GTTTGGAGAAT ATGAGCC	ASO-0608	OxyTs OxyTs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAgs OxyAs OxyGs OxyMCs OxyMC
483	123540	123556	TTTGGAGAATA TGAGCC	ASO-0607	OxyGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAgs DNAas OxyGs OxyMCs OxyMC
484	123598	123614	GAGAGAGAAA TTTGAGAG	ASO-0608	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas OxyGs OxyAs OxyG
485	124333	124351	TTTGTTTGGTT TGGGCAC	ASO-0609	OxyTs OxyTs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAcs OxyAs OxyMC
486	124393	124411	CCTGTGGTTTC ATTTGTAT	ASO-0610	OxyMCs DNAcs DNAIs DNAgs DNAIs DNAgs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs OxyAs OxyT
487	124655	124673	AAGATTTGCTA AATGGATG	ASO-0611	OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAcs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAgs OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
488	124782	124800	TTTATTTGTTA TTCACAG	ASO-0612	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
489	125313	125331	TCAAGGTACAG GCAAAATT	ASO-0613	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAgs DNAgs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyT
490	125420	125438	TCCTATOCCTTA ATAATCTA	ASO-0614	OxyTs OxyMCs DNAcs DNAIs DNAas DNAIs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs OxyMCs OxyTs OxyA
491	125908	125924	CTGATTTTATAT	ASO-	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TCCCAAC	0615	DNAts DNAts DNACs DNACs DNACs DNAAc OxyAs OxyMC
492	126160	126177	TTGGTTTAAAT GGGTAAT	ASO-0616	OxyTs OxyTs OxyGs OxyGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAc DNAAc DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
493	126189	126205	TGCTTATGCTT TCTAGT	ASO-0617	OxyTs OxyGs DNACs DNAts DNAts DNAAc DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAAc OxyGs OxyT
494	126773	126792	TACAATCTGAC CTATGAGAA	ASO-0618	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAAc DNAAc DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAAc DNACs DNACs DNAts DNAAc DNAts DNAGs DNAAc OxyGs OxyAs OxyA
495	127216	127233	CATCTATTTCTT GGGCAT	ASO-0619	OxyMCs OxyAs DNAts DNACs DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyT
496	127432	127449	AATTTAATGAG GAGAGGG	ASO-0620	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAAc DNAAc DNAts DNAGs DNAAc DNAGs DNAGs DNAAc DNAGs OxyAs OxyGs OxyGs OxyG
497	127633	127651	TAGGTTCTGAC ATATTTAT	ASO-0621	OxyTs OxyAs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAAc DNAAc DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyT
498	127916	127933	GAGAATGTCTT FACTTGC	ASO-0622	OxyGs OxyAs OxyGs DNAAc DNAAc DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAAc DNACs DNAts DNAts OxyGs OxyMC
499	128404	128423	AAGCTGCATTC ATAGAGATC	ASO-0623	OxyAs OxyAs DNAGs DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAAc DNAts DNAts DNACs DNAAc DNAts DNAAc DNAGs DNAts OxyAs OxyTs OxyMC
500	128557	128576	ATTAATATTTTC AAAGGACA	ASO-0624	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAc DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAc DNAAc DNAAc DNAGs OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
501	128559	128578	GTATTAATATTT TCAAAGGA	ASO-0625	OxyGs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAAc DNAAc DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAc DNAAc OxyAs OxyGs OxyGs OxyA
502	128829	128847	TATATTAGAAAA TTTGCAA	ASO-0625	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAAc DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyMCs OxyAs OxyA
503	129156	129173	TGGTTTCAAAG TCTATAG	ASO-0626	OxyTs OxyGs OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNACs DNAAc DNAAc DNAAc DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAAc DNAts OxyAs OxyG
504	129384	129402	GTGTGTGTATT ATTTGATT	ASO-0627	OxyGs OxyTs OxyGs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts OxyTs OxyT
505	129928	129944	GAAACAGTATT ATGTAG	ASO-0628	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNACs DNAAc DNAGs DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAAc DNAts OxyGs OxyTs OxyAs OxyG
506	129929	129946	TTGAAACAGTA TTATGTA	ASO-0628	OxyTs OxyTs OxyGs OxyAs DNAAc DNAAc DNACs DNAAc DNAGs DNAts DNAAc DNAts DNAts DNAAc OxyTs OxyGs OxyTs OxyA
507	130403	130419	TAGTGATTTTG TGAGTT	ASO-0630	OxyTs OxyAs OxyGs DNAts DNAGs DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyAs OxyGs OxyTs OxyT
508	130404	130420	CTAGTGATTTT GTGAGT	ASO-0631	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAGs DNAts DNAGs DNAAc DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyAs OxyGs OxyT
509	130875	130892	AGAAAACAATT ACAATCC	ASO-0632	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAAc DNAAc DNACs DNAAc DNAAc DNAts DNAts DNAAc DNACs DNAAc DNAAc OxyAs OxyTs OxyMCs OxyMC
510	131610	131629	TTTCTACTTTGT	ASO-	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAAc DNACs DNAts DNAts DNAGs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AAACCAGG	0682	DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNACs DNACs OxyAs OxyGs OxyG
546	139584	139600	TTTTATACCAGT AAACC	ASO-0683	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAIs DNAAs DNACs DNACs DNAAs DNAGs DNAIs DNAAs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyMC
547	139987	140005	GTTTAACTAAA TGAACTA	ASO-0684	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAAs DNACs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAGs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyA
548	140122	140138	TCTGGATTATT GGCTTTG	ASO-0685	OxyTs OxyMCs DNAIs DNAGs DNAGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAGs DNAGs DNACs DNAIs OxyTs OxyTs OxyG
549	140637	140654	TAATTAAGTTTT CTTCCT	ASO-0686	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAAs DNAAs DNAGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNACs DNAIs DNAIs OxyMCs OxyMCs OxyT
550	140777	140794	CTTGTGATTTTA AGTGT	ASO-0687	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAGs DNAIs DNAGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAGs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
551	141074	141093	TTAAGAACCA AATTTAAGA	ASO-0688	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNACs DNACs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
552	141457	141474	AGTTATTCAAAT TGCTTA	ASO-0689	OxyAs OxyGs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNACs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyA
553	141767	141783	AGGAGGTGTTA ACTATG	ASO-0690	OxyAs OxyGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAIs DNAGs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNACs OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
554	142032	142050	TAAGATTGCTG AAAGAGAG	ASO-0691	OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAGs DNACs DNAIs DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyG
555	142043	142059	AGTAGAGGGTA AGATTG	ASO-0692	OxyAs OxyGs OxyTs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAIs DNAAs DNAAs DNAGs OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
556	142601	142618	ATTTCTGTGTTT CTACCC	ASO-0693	OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNACs DNAIs DNAGs DNAGs DNAGs DNAIs DNAIs DNAIs DNACs DNAIs DNAAs DNACs OxyMCs OxyMC
557	142938	142955	AGGAAGTTATA ATGAATG	ASO-0694	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAAs DNAGs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAGs OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
558	143358	143377	TGTGAGTTTAA AATCCTAAT	ASO-0695	OxyTs OxyGs OxyTs OxyGs DNAAs DNAGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNACs DNACs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
559	143511	143527	TTTGTAACCTAC TACCA	ASO-0696	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAIs DNAAs DNAAs DNACs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNACs DNAIs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyA
560	143828	143847	TTACATTTCTAC ATTCTCTGG	ASO-0697	OxyTs DNAIs DNAAs DNACs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNACs DNAIs DNAAs DNACs DNAAs DNAIs DNAIs DNACs DNACs DNAIs OxyGs OxyG
561	144042	144059	ATTAAGGTAA CTATTGC	ASO-0698	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs DNAIs DNAAs DNAAs DNACs DNAIs DNAGs OxyTs OxyTs OxyGs OxyMC
562	144407	144422	GTCATCTTAC TGTAC	ASO-0699	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAAs DNAIs DNACs DNAIs DNAIs DNAAs DNACs DNAIs DNAGs OxyTs OxyAs OxyMC
563	144870	144889	TATCATTTGTTT TATGAATT	ASO-0700	OxyTs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAGs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
564	145090	145107	ATAGATTTAGT	ASO-	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAGs DNAIs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO №.	ASO с химической структурой
			AATATCT	0700	DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyTs OxyMCs OxyT
565	145328	145344	AGTGGGAGATA TGATCA	ASO- 0701	OxyAs OxyGs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAGs DNAas OxyTs OxyMCs OxyA
566	145632	145649	AAAGAAAGTTA CTGGATC	ASO- 0702	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAGs OxyGs OxyAs OxyTs OxyMC
567	146064	146081	TGGGAGTTTGA TTAGCTG	ASO- 0703	OxyTs OxyGs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAGs OxyMCs OxyTs OxyG
568	146200	146217	GAATAGAAATA TAGACAG	ASO- 0704	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
569	146424	146443	AAAGCACTGAA AACTAAGTT	ASO- 0705	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAGs DNAas OxyAs OxyGs OxyTs OxyT
570	146833	146849	GTAGTTGGATT TGGTTC	ASO- 0706	OxyGs DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyGs OxyTs OxyTs OxyMC
571	146843	146860	CAAAGATTGAG GTAGTTG	ASO- 0042	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAas OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
572	146922	146938	AATCATTGTTT GTCAGC	ASO- 0707	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyAs OxyGs OxyMC
573	147960	147978	GAGTAGGAAAA TTAAACTC	ASO- 0708	OxyGs OxyAs OxyGs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyMC
574	148347	148364	GCTATAATTTT GAGGGTA	ASO- 0709	OxyGs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAGs OxyGs OxyTs OxyA
575	148501	148518	TTGTGAGGGT AAAATAA	ASO- 0710	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
576	149240	149258	ATAATACATTTT GGCAGTC	ASO- 0711	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAas OxyGs OxyTs OxyMC
577	149261	149279	AAACATTTGAG AAAACAGG	ASO- 0712	OxyAs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyGs OxyG
578	149892	149910	TTCCACTCTCT TATTTTAA	ASO- 0713	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
579	150255	150272	TCCATTCAC TT ATTAATA	ASO- 0714	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
580	150696	150713	AAAGAGTTTGG TTTGATG	ASO- 0715	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
581	151007	151026	ATATTTTATAAG TCTTGCAT	ASO- 0716	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyT
582	151090	151109	ATATTTTATCTT TATTTACT	ASO- 0717	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
583	151379	151398	CTTTATCATCTA	ASO-	OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			ATTCCATC	0043	DNAas DNAas DNAts DNAts DNACs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
584	151387	151404	TCTGTGCTTTA TCATCTA	ASO-0718	OxyTs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNACs DNAas DNAts DNACs OxyTs OxyA
585	151841	151859	TTTTAGCTTCA GGTGTACA	ASO-0719	OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNACs DNAts DNAts DNACs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts OxyAs OxyMCs OxyA
586	151842	151860	ATTTAGCTTCA GGTGTAC	ASO-0720	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAGs DNACs DNAts DNAts DNACs DNAas DNAGs DNAGs DNAts OxyGs OxyTs OxyAs OxyMC
587	152436	152455	TGGTTGAGATT AAATGAGAT	ASO-0721	OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyT
588	152678	152697	ATTGTGTTATA CCTATTCCA	ASO-0722	OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNACs DNACs DNAts DNAas DNAts DNAts DNACs OxyMCs OxyA
589	152683	152700	AAAATTGTGTT ATACCTA	ASO-0723	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyA
590	152708	152726	TGCGACTAGAA AAAAATA	ASO-0724	OxyTs OxyMCs OxyGs OxyMCs DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
591	152709	152726	TGCGACTAGAA AAAAATA	ASO-0725	OxyTs OxyMCs OxyGs OxyMCs DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
592	152709	152727	GTCGCACTAGA AAAAATA	ASO-0726	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
593	152709	152728	AGTCGCACTAG AAAAATA	ASO-0727	OxyAs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAGs DNAts DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
594	152712	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAAAA	ASO-0728	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
595	152713	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAAAA	ASO-0729	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
596	152713	152732	ATGAAGTCGCA CTAGAAAA	ASO-0730	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAas OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
597	152714	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAAA	ASO-0731	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAts DNAas DNAGs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
598	152714	152732	ATGAAGTCGCA CTAGAAAA	ASO-0732	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAas DNAGs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
599	152714	152733	CATGAAGTCGC ACTAGAAAA	ASO-0733	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNAas DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAas DNAGs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
600	152715	152730	GAAGTCGCACT AGAAA	ASO-0734	OxyGs OxyAs OxyAs OxyGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
601	152715	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAA	ASO-0735	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs DNAas DNACs DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
602	152715	152732	ATGAAGTCGCA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAGs DNAts DNACs DNAGs DNACs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO. 1)	Кон. (SEQ ID NO. 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GTAGAAA	0736	DNAas DNAcs DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
603	152715	152733	CATGAAGTCGC ACTAGAAA	ASO- 0737	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAs DNAas DNAas DNAs DNAts DNAmcs DNAs DNAcs DNAas DNacs DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
604	152716	152731	TGAAGTCGCAC TAGAA	ASO- 0738	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAmcs DNAs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyA
605	152716	152732	ATGAAGTCGCA CTAGAA	ASO- 0739	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAs DNAts DNAmcs DNAs DNAcs DNAas DNacs DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyA
606	152716	152733	CATGAAGTCGC ACTAGAA	ASO- 0740	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAs DNAas DNAas DNAs DNAts DNAmcs DNAs DNAcs DNAas DNacs DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyA
607	152760	152777	CAATCAAACA CCAAGTA	ASO- 0741	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs DNAs OxyAs OxyGs OxyTs OxyA
608	152760	152778	ACAAATCAAAC ACCAAGTA	ASO- 0742	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs DNAs DNacs DNacs DNAs DNAas OxyGs OxyTs OxyA
609	152761	152779	TAGAAATCAA CACCAAGT	ASO- 0743	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAas DNAs DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
610	152761	152780	TTACAAATCAA ACACCAAGT	ASO- 0744	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs DNAs DNAs DNacs DNAs OxyAs OxyGs OxyT
611	152763	152782	ACTTACAAATC AAACACCAA	ASO- 0745	OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyA
612	152764	152782	ACTTACAAATC AAACACCA	ASO- 0746	OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
613	152764	152783	TACTTACAAAT CAAACACCA	ASO- 0747	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
614	152765	152782	ACTTACAAATC AAACACC	ASO- 0748	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyMC
615	152765	152783	TACTTACAAAT CAAACACC	ASO- 0749	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMC
616	152765	152784	ATACTTACAAAT CAAACACC	ASO- 0750	OxyAs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyMC
617	152766	152783	TACTTACAAAT CAAACAC	ASO- 0751	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAs DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
618	152766	152784	ATACTTACAAAT CAAACAC	ASO- 0752	OxyAs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
619	152766	152785	TATACTTACAAA TCAAACAC	ASO- 0753	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNacs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
620	152767	152785	TATACTTACAAA TCAAACA	ASO- 0754	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNacs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNAas DNAas DNAts DNacs DNAas OxyAs OxyAs OxyMCs OxyA
621	152767	152786	ATATACTTACAA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNacs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GTCTTT	0773	DNAas DNAGs DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
641	159871	159887	CTCAGCTATGT TCTATA	ASO-0774	OxyMCs OxyTs DNACs DNAas DNAGs DNACs DNAts DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAts DNACs OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
642	160252	160269	TTTATGTAGAT TAACTG	ASO-0775	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyG
643	160665	160684	TAATCGTGAT TTTGCCCTC	ASO-0776	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAmcs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAGs DNACs DNACs DNAts OxyTs OxyMC
644	160668	160685	TAAATCGTGTA TTTTGCC	ASO-0045	OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAmcs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyMCs OxyMC
645	160671	160687	AGTTAATCGTG TATTTT	ASO-0777	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAmcs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyT
646	161777	161794	TAAGGAGGACA GAACAGG	ASO-0778	OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNACs DNAs DNAGs DNAas DNACs DNAs DNAGs DNAas DNAas DNACs OxyAs OxyGs OxyG
647	161877	161895	ATCTAAAAGGT TATATACT	ASO-0779	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
648	162407	162424	AGGAAATAAGC TATAAGG	ASO-0780	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAGs DNACs DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
649	162720	162737	GCTATGGAGAC AGTATGG	ASO-0781	OxyGs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNACs DNAs DNAGs DNAts DNAs DNAs OxyGs OxyG
650	162730	162747	CAAAGGTAAAG CTATGGA	ASO-0782	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAGs DNACs DNAts DNAas OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
651	163806	163825	TAGAAGACTGA CACTACTCA	ASO-0783	OxyTs OxyAs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAas DNACs DNAs DNAs DNACs DNAts DNAs DNAs OxyMCs OxyA
652	163809	163827	GATAGAAGACT GACACTAC	ASO-0046	OxyGs OxyAs DNAts DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAs DNACs DNAs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMC
653	163811	163827	GATAGAAGACT GACACT	ASO-0784	OxyGs OxyAs DNAts DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAas OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT
654	164061	164078	AGTTATTATTG GTTTAA	ASO-0785	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
655	164362	164380	CTTAAGGAAAT GTTATAAC	ASO-0786	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
656	165139	165156	ATTGAGTACAG GCAGAGT	ASO-0787	OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNACs DNAas DNAGs DNAGs DNACs DNAas DNAGs OxyAs OxyGs OxyT
657	165142	165160	ATTTATTGAGTA CAGGCAG	ASO-0788	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNACs DNAs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyG
658	165664	165682	GTCTTCATGCT ATTTTCAC	ASO-0789	OxyGs OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNACs DNAas DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs OxyAs OxyMC
659	166220	166239	ATGGTCTATTA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			AATGTGCAA	0790	DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyA
660	166409	166426	ABCAGTGATAC AAGGGAC	ASO-0781	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAGs DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyMC
661	166738	166754	GAGATTATCCT TCAAAT	ASO-0792	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
662	167073	167090	TGGGAATAGTG GAAGGAG	ASO-0793	OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAas OxyGs OxyGs OxyAs OxyG
663	167365	167382	GATGATGTAAA CAGAGAG	ASO-0794	OxyGs OxyAs OxyTs DNAGs DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs OxyG
664	167371	167388	CAGGTGGATGA TGTAAC	ASO-0795	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyGs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyAs OxyAs OxyMC
665	168021	168040	TATTGAAGGCT TATTACCA	ASO-0796	OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyMCs OxyA
666	168023	168040	TATTGAAGGCT TATTAC	ASO-0797	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAs DNAs DNAGs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
667	168468	168487	TTAACTGATG AATTGCTGA	ASO-0798	OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAs DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyA
668	169122	169141	CCTTGCTTGTA TTTTGAAAT	ASO-0799	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyT
669	169402	169420	TTTACATTTAAT TAACTTT	ASO-0800	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
670	169409	169427	CCATGATTTTA CATTAAAT	ASO-0801	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAs DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
671	169672	169689	CTGGGAGATGA AATGGAT	ASO-0802	OxyMCs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAGs OxyGs OxyAs OxyT
672	169826	169843	AGAGAATGTCT AAAGTAC	ASO-0803	OxyAs OxyGs OxyAs DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAts DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyAs OxyMC
673	170374	170391	GATTTCTCTAA ATGTGTA	ASO-0804	OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAs OxyTs OxyGs OxyTs OxyA
674	170483	170501	TTAATTACTCTC TAAACTT	ASO-0805	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
675	170826	170843	AAATCTGCTTG TTTGCTCA	ASO-0806	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts OxyMCs OxyA
676	170995	171012	GCTCAATAATT GCTTCTA	ASO-0807	OxyGs OxyMCs DNAts DNAs DNAas DNAs DNAs DNAts DNAas DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyA
677	171610	171632	TGATAGTATATT GGTTT	ASO-0808	OxyTs OxyGs OxyAs OxyTs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
678	171755	171774	TAAATGAATGT	ASO-	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAts

31/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AGAATCTTA	0808	DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAis OxyMCs OxyTs OxyTs OxyA
679	172117	172136	AGATGGAATAA TTTAAAGCC	ASO-0809	OxyAs OxyGs DNAas DNAis DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAis DNAas DNAas DNAis DNAis DNAis DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyMC
680	172259	172275	GAAGTGTTTTA GATATC	ASO-0810	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAis DNAgs DNAis DNAis DNAis DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyMC
681	172675	172891	AGACTATATGA AGGTGA	ASO-0811	OxyAs OxyGs OxyAs DNAcs DNAis DNAas DNAis DNAas DNAis DNAgs DNAas DNAas DNAgs OxyGs OxyTs OxyGs OxyA
682	173063	173080	ATAAATTAATTC ATGGTA	ASO-0812	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAis DNAis DNAas DNAas DNAis DNAis DNAcs DNAas DNAis OxyGs OxyGs OxyTs OxyA
683	173092	173108	ATAGTTGGTAA TATAGA	ASO-0813	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAis DNAis DNAgs DNAgs DNAis DNAas DNAas DNAis DNAas OxyTs OxyAs OxyGs OxyA
684	173465	173482	TTTCATTTCTTA AAACGT	ASO-0814	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcs DNAis DNAis DNAis DNAcs DNAis DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyGs OxyT
685	173893	173911	AGGGTTGAATA GTTTCAG	ASO-0815	OxyAs OxyGs OxyGs DNAgs DNAis DNAis DNAgs DNAas DNAas DNAis DNAas DNAgs DNAis DNAis DNAis DNAis DNAcs OxyAs OxyG
686	173986	174004	CAGATCAGTAG GTTTCTTT	ASO-0048	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAis DNAcs DNAas DNAgs DNAis DNAas DNAgs DNAgs DNAis DNAis DNAis DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
687	173988	174004	CAGATCAGTAG GTTTCT	ASO-0816	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAis DNAcs DNAas DNAgs DNAis DNAas DNAgs DNAgs DNAis DNAis DNAis OxyMCs OxyT
688	174336	174352	CTGAAGGATTG AGGTTG	ASO-0817	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAis DNAis DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAis OxyTs OxyG
689	174679	174695	TATATGCTTGT CAGTTT	ASO-0818	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAis DNAgs DNAcs DNAis DNAis DNAgs DNAis DNAcs DNAas DNAgs OxyTs OxyTs OxyT
690	174862	174879	TATTTACAGTT GTTTCAT	ASO-0819	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAis DNAis DNAgs DNAis OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
691	175112	175128	GCTGGTTATAG TAATAA	ASO-0820	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAgs DNAis DNAis DNAas DNAis DNAas DNAgs DNAis DNAas OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
692	175638	175656	TGATGTAAGCC TGGAACTG	ASO-0821	OxyTs OxyGs OxyAs DNAis DNAgs DNAis DNAas DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAis DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyG
693	175647	175663	GTAAGAATGAT GTAAGC	ASO-0822	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAis DNAgs DNAas DNAis DNAgs DNAis OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
703	176315	176332	ATGACTGAATT AAATATG	ASO-0842	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAcs DNAis DNAgs DNAas DNAas DNAis DNAis DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
704	176730	176747	GTGCATTAAT TATCTAT	ASO-0843	OxyGs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAis DNAis DNAas DNAas DNAas DNAis DNAis DNAas DNAis DNAcs OxyTs OxyAs OxyT
705	177165	177183	GCTACATATAA TGAGGAAA	ASO-0844	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAcs DNAas DNAis DNAas DNAis DNAas DNAas DNAis DNAgs DNAas DNAgs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
706	177458	177477	TGGTTTATGCA	ASO-	OxyTs OxyGs DNAgs DNAis DNAis DNAis DNAas DNAis DNAgs DNAcs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GGAAGAAGA	0845	DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAas OxyGs OxyA
707	177808	177825	AAAGGGATAAT TAAGTGA	ASO-0846	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAas DNAlS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyGs OxyA
708	177919	177935	TTAATCATTGG CTGGGG	ASO-0847	OxyTs DNAtS DNAas DNAas DNAtS DNACs DNAas DNAtS DNAtS DNAGs DNAGs DNACs DNAlS DNAGs OxyGs OxyGs OxyG
709	178222	178238	GTTTAACTTATA TACAG	ASO-0848	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNACs DNAtS DNAtS DNAas DNAtS DNAas DNAtS OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
710	178848	178865	GAATTTGAATA AAAGCCT	ASO-0849	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAtS DNAtS DNAGs DNAas DNAas DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyMCs OxyMCs OxyT
711	178849	178867	AAGAATTTGAA TAAAGCC	ASO-0849	OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNAlS DNAtS DNAtS DNAGs DNAas DNAas DNAtS DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyMC
712	178802	178820	ATGCTAAATTTT ATCTTGA	ASO-0850	OxyAs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAlS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAtS DNAtS DNAas DNAtS DNACs DNAlS OxyTs OxyGs OxyA
713	178822	178839	CTAATTTTAAAT TGCTGC	ASO-0850	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAlS DNAtS DNAtS DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyMC
714	178822	178840	TCTAATTTTAAA TTGCTGC	ASO-0851	OxyTs OxyMCs DNAtS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAtS DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyMC
715	178822	178841	TTCTAATTTTAA ATTGCTGC	ASO-0851	OxyTs OxyTs DNACs DNAtS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAtS DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyMC
716	178823	178841	TTCTAATTTTAA ATTGCTG	ASO-0852	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNAlS DNAlS DNAtS DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAtS DNAlS OxyGs OxyMCs OxyTs OxyG
717	178823	178842	CTTCTAATTTTA AATTGCTG	ASO-0852	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAtS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAtS DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAtS DNAlS DNAlS DNAGs OxyMCs OxyTs OxyG
718	178824	178842	CTTCTAATTTTA AATTGCT	ASO-0853	OxyMCs OxyTs OxyTs DNACs DNAtS DNAas DNAas DNAlS DNAlS DNAtS DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAlS OxyTs OxyGs OxyMCs OxyT
719	178824	178843	GCTTCTAATTTT AAATTGCT	ASO-0854	OxyGs OxyMCs DNAlS DNAtS DNACs DNAlS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAtS DNAtS DNAas DNAas DNAas DNAtS DNAtS OxyGs OxyMCs OxyT
720	178825	178843	GCTTCTAATTTT AAATTGC	ASO-0855	OxyGs OxyMCs DNAlS DNAtS DNACs DNAlS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAtS DNAlS DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyGs OxyMC
721	179111	179127	TTATAAGCTTTA GACAG	ASO-0856	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAas DNAGs DNACs DNAlS DNAtS DNAlS DNAas DNAGs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
722	179547	179565	TTAACCTGAAT TTATTGAG	ASO-0857	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNACs DNACs DNAtS DNAGs DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNAlS DNAas DNAlS OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
723	179651	179667	ATGAATAGGAT AGGGGT	ASO-0858	OxyAs OxyTs DNAGs DNAas DNAas DNAtS DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNAtS DNAas DNAGs OxyG OxyGs OxyGs OxyT
724	180041	180058	AGTCAGATAAT TCAATTA	ASO-0859	OxyAs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAas DNAGs DNAas DNAtS DNAas DNAas DNAtS DNAlS DNACs DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
725	180075	180092	AGCTATATTAA	ASO-	OxyAs OxyGs OxyMCs OxyTs DNAas DNAlS DNAas DNAlS DNAtS DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GTAAAAG	0860	DNAas DNAgs DNAIs DNAas OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
726	180768	180785	TTAATATAAGG AGGTAG	ASO-0861	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyGs OxyTs OxyAs OxyG
727	180774	180793	TAATTTTATTAA TATAAGGA	ASO-0862	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyGs OxyA
728	181169	181188	AGATTATCAGG ATTAAATGA	ASO-0863	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyA
729	181170	181188	AGATTATCAGG ATTAAATG	ASO-0864	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAIs DNAIs DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
730	181774	181791	CCATGACCTTA TTAATGA	ASO-0865	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyA
731	181775	181791	CCATGACCTTA TTAATG	ASO-0866	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas OxyTs OxyG
732	182679	182696	AAATTGTTGCT TCTCATC	ASO-0867	OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAgs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyMC
733	182764	182780	TTTTGGAGACT AAGCTA	ASO-0868	OxyTs OxyTs OxyTs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyA
734	183386	183405	TTCATATCAGTT CAAAATGA	ASO-0869	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyGs OxyA
735	183560	183576	ATTGTCAGGAT TGGGTC	ASO-0870	OxyAs OxyTs DNAIs DNAgs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyMC
736	183578	183595	TATTTGGTTATT TGTGAG	ASO-0871	OxyTs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
737	184119	184136	ATTTGCATAAAT GTTGTG	ASO-0872	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyTs OxyG
738	184370	184387	GCTTGATTTT GTCTGTT	ASO-0873	OxyMCs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyT
739	184897	184714	TTAAAAGTTTAT CAGCTT	ASO-0874	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyMCs OxyTs OxyT
740	184958	184975	TTGTTTGTATT CATTTC	ASO-0875	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAIs DNAIs DNAas DNAgs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
741	185161	185177	GAGGCTAGAAT AATTTG	ASO-0876	OxyGs OxyAs OxyGs OxyGs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
742	185516	185533	ACAATGAAGAA TAGTATA	ASO-0877	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAIs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
743	186088	186104	TGTGGAATAAA GTGCAT	ASO-0878	OxyTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyMCs OxyAs OxyT
744	186089	186105	TTGTGGAATAA	ASO-	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO 1)	Кон. (SEQ ID NO 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AGTGCA	0878	DNAas DNAGs DNAts DxyGs OxyMCs OxyA
745	186480	186499	TACTTAAATTTCTCTGAAT	ASO-0879	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNACs DNAts OxyGs OxyAs OxyAs OxyT
746	186769	186787	TATTCTACTGATTTGCTGT	ASO-0880	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAas DNACs DNAts DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAGs DNACs DNAts OxyGs OxyT
747	186804	186820	TGTAGGCTGTTAAACTA	ASO-0881	OxyTs OxyGs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNACs OxyTs OxyA
748	187540	187559	ATTTGATTCCATAAATAGCA	ASO-0882	OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts DNACs DNACs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyGs OxyMCs OxyA
749	187541	187559	ATTTGATTCCATAAATAGC	ASO-0054	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAts DNACs DNACs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyGs OxyMC
750	187620	187638	TACAAATATATTCTTCACA	ASO-0883	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
751	187629	187647	TCTCCTTCTACAAATATA	ASO-0884	OxyTs OxyMCs DNAts DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAas DNACs DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyTs OxyA
752	188596	188612	GTTGTTTGAGGTAATCT	ASO-0885	OxyGs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAas OxyAs OxyTs OxyMCs OxyT
753	188820	188839	AGGACTGGACTTAATAGATT	ASO-0886	OxyAs DNAGs DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
754	188823	188839	AGGACTGGACTTAATAC	ASO-0887	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyMC
755	189485	189502	ACACTGGAATGAAATTTT	ASO-0888	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
756	189696	189715	ATAAGAATTGTGTTGATAAA	ASO-0889	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
757	189905	189921	CCTAATTCCTGAAAGAT	ASO-0890	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyAs OxyT
758	190098	190115	CTAGTTATCTATCTGTAT	ASO-0891	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNACs DNAts DNAas DNAts DNACs DNAts DNAGs OxyTs OxyAs OxyT
759	190985	191003	ATAAGAAACAAACAACCTCA	ASO-0892	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNACs DNAas DNAas DNAas DNACs DNAas OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyA
760	191733	191752	TGTTGTTTAAATTAAAGTTCAT	ASO-0893	OxyTs OxyGs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyT
761	191737	191754	AATGTTGTTTAAATAAGT	ASO-0894	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
762	191854	191873	TAAATTTGAGCAAAGAGATG	ASO-0055	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
763	191863	191880	AAAGGAATAAA	ASO-	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas

35/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AATTTTC	0813	DNAIs DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
783	197899	197915	TGATGGAGATA ACTAGT	ASO- 0814	OxyTs OxyGs OxyAs DNAIs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAas DNacs OxyTs OxyAs OxyGs OxyT
784	198307	198324	TAGTTTGGTGG ATGGTGC	ASO- 0815	OxyTs DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAGs DNAGs DNAts OxyGs OxyMC
785	198518	198537	AATGTGTGGGT TTTCTTCA	ASO- 0816	OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
786	199058	199077	TATTTAATTTAA TGAATGCC	ASO- 0817	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyMCs OxyMC
787	199070	199088	ATATATGGCTT TATTTAAT	ASO- 0818	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
788	199524	199540	ATTGAGGTAAG TCTAGA	ASO- 0819	OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
789	199581	199599	TTATCTAAAATC TTATTTA	ASO- 0820	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
790	199958	199975	AATGGTTTATT GTATGTG	ASO- 0821	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAas OxyTs OxyGs OxyTs OxyG
791	200729	200745	CTACAGGGACT TACAAG	ASO- 0822	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyG
792	200739	200756	ATATTTTATTAC TACAGG	ASO- 0823	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyGs OxyG
793	200989	201007	GAGAGGAGAG AATAATGAA	ASO- 0824	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
794	201838	201855	TACTGTTACTG TTGATCC	ASO- 0825	OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas OxyTs OxyMCs OxyMC
795	201843	201862	GAGGAGATACT GTTACTGTT	ASO- 0827	OxyGs OxyAs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyT
796	202054	202073	TTCTAACATATT TCTAATCA	ASO- 0826	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
797	202186	202204	TAATTCATCTAA AAGTTAG	ASO- 0827	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAGs OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
798	202670	202687	TATTAECTATTG GAATTC	ASO- 0828	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
799	202673	202690	ATGTATTACTA TTGGAA	ASO- 0829	OxyAs OxyTs OxyGs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyAs OxyA
800	203349	203368	ATATCAGGGAC TTCAGTATC	ASO- 0830	OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMC
801	203606	203623	TTTTAATTCTTG	ASO-	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GCAGAC	0949	DNAGs DNAts OxyAs OxyGs OxyAs OxyMC
821	209851	209869	TTGCCACTATG TCTTCAA	ASO-0950	OxyTs DNAls DNAGs DNACs DNACs DNAAs DNACs DNAts DNAAs DNAls DNAGs DNAls DNACs DNAls DNAts OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
822	209852	209868	TGCCACTATGT CTTCAA	ASO-0951	OxyTs OxyGs DNACs DNACs DNAAs DNACs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAls DNAls OxyMCs OxyAs OxyA
823	209852	209869	TTGCCACTATG TCTTCAA	ASO-0952	OxyTs DNAls DNAGs DNACs DNACs DNAAs DNACs DNAts DNAAs DNAls DNAGs DNAls DNACs DNAls OxyTs OxyMCs OxyAs OxyA
824	209853	209869	TTGCCACTATG TCTTCA	ASO-0953	OxyTs DNAls DNAGs DNACs DNACs DNAAs DNACs DNAts DNAAs DNAls DNAGs DNAls DNACs DNAls OxyTs OxyMCs OxyA
825	209888	209904	CACTTACCTGG CATCAG	ASO-0954	OxyMCs OxyAs DNACs DNAts DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAAs DNAls DNAts DNAts DNACs OxyAs OxyG
826	210073	210092	TTGATAAAATAT GTAATCTA	ASO-0955	OxyTs OxyTs OxyGs OxyAs DNAls DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAls DNAGs DNAls DNAAs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyA
827	210416	210435	TTAGATATTCAT TGTTCACT	ASO-0956	OxyTs OxyTs OxyAs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNACs DNAAs DNAls DNAls DNAGs DNAls DNAts DNACs OxyAs OxyGs OxyT
828	210513	210530	AAGGGTTTTAA TGAAATT	ASO-0957	OxyAs OxyAs OxyGs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAls DNAls DNAAs DNAAs DNAls DNAGs DNAAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
829	210750	210769	ACAGAATATAT AAAAGTACA	ASO-0959	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAAs DNAAs DNAls DNAls DNAts DNAAs DNAls DNACs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
830	210752	210770	TACAGAATATA TAAAAGTA	ASO-0958	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAls DNAls DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyGs OxyTs OxyA
831	211144	211160	TTTGGGGTAAA CTGAGC	ASO-0959	OxyTs DNAls DNAls DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAls DNAAs DNAAs DNACs DNAls OxyGs OxyAs OxyGs OxyMC
832	211327	211344	TTTTAATTTCAA CCAAGTA	ASO-0960	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAls DNAls DNAts DNAts DNACs DNAAs DNAls DNACs DNACs OxyAs OxyGs OxyTs OxyA
833	211798	211814	CTAGTGAGAAT GGATTC	ASO-0961	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyGs DNAls DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAls DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
834	211970	211986	TAAACCATAGG AATCTT	ASO-0962	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNACs DNACs DNAAs DNAls DNAls DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
835	212270	212287	TTGTATAAGTT CACTGTG	ASO-0963	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAAs DNAls DNAAs DNAAs DNAGs DNAls DNAls DNACs DNAAs DNACs DNACs DNAls OxyGs OxyTs OxyG
836	212647	212666	AGTATATAACA GGAAAACAA	ASO-0964	OxyAs OxyGs OxyTs OxyAs DNAls DNAls DNAls DNAAs DNAls DNACs DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
837	213141	213158	AAAGGCACATA ATCACAT	ASO-0965	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAls DNAls DNAAs DNAls DNACs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
838	213141	213159	TAAAGGCACAT AATCACAT	ASO-0966	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAls DNAls DNAAs DNAAs DNAls DNACs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
839	213143	213159	TAAAGGCACAT	ASO-	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAls

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AATCAC	0967	DNAas DNAas OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
840	213144	213163	ATTTAAAGGC ACATAATCA	ASO-0968	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAis DNAas DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTe OxyMCs OxyA
841	213145	213164	CATTTAAAGG CACATAATC	ASO-0969	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAis DNAis DNAas DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyMC
842	213146	213165	ACATTTAAAG GCACATAAT	ASO-0970	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAis DNAis DNAas DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
843	213146	213164	CATTTAAAGG CACATAAT	ASO-0970	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAis DNAis DNAis DNAas DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
844	213147	213165	ACATTTAAAG GCACATAA	ASO-0971	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAis DNAis DNAis DNAas DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
845	213147	213166	AACATTTAAA GGCACATAA	ASO-0972	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAis DNAis DNAis DNAis DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
846	213148	213166	AACATTTAAA GGCACATA	ASO-0972	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAis DNAis DNAis DNAis DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
847	213148	213167	GAACATTTAA AGGCACATA	ASO-0973	OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
848	213149	213167	GAACATTTAA AGGCACAT	ASO-0973	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
849	213149	213168	AGAACATTTA AAGGCACAT	ASO-0974	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyT
850	213150	213168	AGAACATTTA AAGGCACA	ASO-0975	OxyAs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
851	213150	213169	GAGAACATTTT AAAGGCACA	ASO-0976	OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
852	213151	213169	GAGAACATTTT AAAGGCAC	ASO-0977	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyMC
853	213153	213172	AGGGAGAACAT TTTAAAGGC	ASO-0978	OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAis DNAis DNAis DNAis DNAas DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyGs OxyMC
854	213154	213172	AGGGAGAACAT TTTAAAGG	ASO-0979	OxyAs OxyGs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAis DNAis DNAis DNAis DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyG
855	213155	213172	AGGGAGAACAT TTTAAAG	ASO-0980	OxyAs OxyGs OxyGs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAis DNAis DNAis DNAis DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyG
856	213160	213177	ATGGAAGGGA GAACATTT	ASO-0981	OxyAs OxyTs OxyGs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyTe OxyT
857	213177	213195	CAAAGATACAA GGCAGAA	ASO-0982	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
858	213178	213195	CAAAGATACAA	ASO-	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs

40/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO №	ASO с химической структурой
			GGGCAGA	0975	DNAas DNAgs DNAgs DNAgs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
859	213182	213199	ACTGCAAAGAT ACAAGGG	ASO-0976	OxyAs OxyMCs DNAts DNAgS DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyGs OxyG
860	213182	213200	GACTGCAAAGA TACAAGGG	ASO-0977	OxyGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyGs OxyG
861	213183	213200	GACTGCAAAGA TACAAGG	ASO-0978	OxyGs OxyAs OxyMCs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNACs OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
862	213183	213201	TGACTGCAAAG ATACAAGG	ASO-0978	OxyTs OxyGs OxyAs DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNACs DNAas DNAas OxyGs OxyG
863	213183	213202	ATGACTGCAAA GATACAAGG	ASO-0980	OxyAs OxyTs DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNACs OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
864	213184	213201	TGACTGCAAAG ATACAAG	ASO-0981	OxyTs OxyGs OxyAs OxyMCs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyAs OxyG
865	213184	213202	ATGACTGCAAA GATACAAG	ASO-0982	OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyAs OxyG
866	213184	213203	AATGACTGCAA AGATACAAG	ASO-0983	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyAs OxyG
867	213185	213204	CAATGACTGCA AAGATACAA	ASO-0984	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAas DNACs OxyMCs OxyAs OxyA
868	213186	213204	CAATGACTGCA AAGATACA	ASO-0985	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
869	213186	213205	ACAATGACTGC AAAGATACA	ASO-0986	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAts OxyAs OxyMCs OxyA
870	213187	213205	ACAATGACTGC AAAGATAC	ASO-0987	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs OxyAs OxyTs OxyAs OxyMC
871	213188	213206	TACAATGACTG CAAAGATA	ASO-0988	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAGs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAas DNAGs OxyAs OxyTs OxyA
872	213189	213208	TATACAATGAC TGCAAAGAT	ASO-0989	OxyTs OxyAs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAas DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAGs DNACs DNAas OxyAs OxyGs OxyAs OxyT
873	213191	213208	TATACAATGAC TGCAAAG	ASO-0990	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNACs DNAas DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAGs DNACs OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
874	213240	213256	AACTATGCCAT TTAGGT	ASO-0991	OxyAs OxyAs DNACs DNAts DNAas DNAts DNAGs DNACs DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyGs OxyT
875	213240	213257	GAACTATGCCA TTAGGT	ASO-0992	OxyGs OxyAs OxyAs DNACs DNAts DNAas DNAts DNAGs DNACs DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAGs OxyGs OxyT
876	213240	213259	GTGA ACTATGC CATTAGGT	ASO-0993	OxyGs DNAts DNAGs DNAas DNAas DNACs DNAts DNAas DNAts DNAGs DNACs DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAGs OxyGs OxyT
877	213241	213257	GA ACTATGCCA	ASO-	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAGs DNACs DNACs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO №	ASO с химической структурой
			CATCACAG	1013	DNAas DNAacs DNAas DNAts DNAcS DNAas DNAcS OxyAs OxyG
897	213587	213608	CAGGCGGACAT ACATCACAG	ASO-1014	OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAcS DNAas DNAcS OxyAs OxyG
898	213588	213605	AGGCGGACATA CATCACA	ASO-1015	OxyAs OxyGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAcS DNAas OxyMCs OxyA
899	213588	213608	CAGGCGGACAT ACATCACA	ASO-1016	OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAcS DNAas OxyMCs OxyA
900	213589	213605	AGGCGGACATA CATCAC	ASO-1017	OxyAs OxyGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAts OxyMCs OxyAs OxyMC
901	213589	213606	CAGGCGGACAT ACATCAC	ASO-1018	OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
902	213589	213607	ACAGGCGGAC ATACATCAC	ASO-1019	OxyAs DNAcS DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAts OxyMCs OxyAs OxyMC
903	213589	213608	TACAGGCGGAC ATACATCAC	ASO-1020	OxyTs OxyAs DNAcS DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAcS OxyAs OxyMC
904	213590	213605	AGGCGGACATA CATCA	ASO-1021	OxyAs OxyGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
905	213590	213608	CAGGCGGACAT ACATCA	ASO-1022	OxyMCs OxyAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas OxyTs OxyMCs OxyA
906	213590	213607	ACAGGCGGAC ATACATCA	ASO-1023	OxyAs OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas OxyTs OxyMCs OxyA
907	213590	213608	TACAGGCGGAC ATACATCA	ASO-1024	OxyTs DNAas DNAcS DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAcS DNAas DNAts DNAas DNAcS DNAas OxyTs OxyMCs OxyA
908	213591	213606	CAGGCGGACAT ACATC	ASO-1025	OxyMCs OxyAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
909	213591	213607	ACAGGCGGAC ATACATC	ASO-1026	OxyAs OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
910	213591	213608	TACAGGCGGAC ATACATC	ASO-1027	OxyTs DNAas DNAcS DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAcS DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
911	213591	213609	CTACAGGCGGA CATACATC	ASO-1028	OxyMCs DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAGs DNAts DNAas DNAcS OxyAs OxyTs OxyMC
912	213592	213608	TACAGGCGGAC ATACAT	ASO-1029	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyT
913	213592	213609	CTACAGGCGGA CATACAT	ASO-1030	OxyMCs DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
914	213592	213610	TCTACAGGCGG ACATACAT	ASO-1031	OxyTs DNAcS DNAts DNAas DNAcS DNAas DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas DNAcS DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyT
915	213593	213608	TACAGGCGGAC	ASO-	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			АТАСА	1032	DNAcS DNAAAs DNAtS DNAAAs OxyMCs OxyA
916	213593	213609	CTACAGGC GGA CАТАСА	ASO-1033	OxyMCs DNAtS DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAAAs DNAcS DNAAAs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
917	213593	213610	TCTACAGGC GGG ACАТАСА	ASO-1034	OxyTs OxyMCs DNAtS DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAtS DNAAAs OxyMCs OxyA
918	213594	213610	TCTACAGGC GGG ACАТАС	ASO-1035	OxyTs OxyMCs DNAtS DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAAAs DNAcS OxyAs OxyTs OxyAs OxyMC
919	213595	213610	TCTACAGGC GGG ACАТА	ASO-1036	OxyTs OxyMCs DNAtS DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs DNAGs DNAAAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
920	213597	213612	AATCTACAGGC GGACA	ASO-1037	OxyAs OxyAs OxyTs DNAcS DNAtS DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
921	213597	213613	AAATCTACAGGC GGACA	ASO-1038	OxyAs OxyAs OxyAs DNAtS DNAcS DNAtS DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
922	213598	213612	AATCTACAGGC GGAC	ASO-1039	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAtS DNAAAs DNAcS DNAAAs DNAGs DNAGs DNAmcs DNAGs OxyGs OxyAs OxyMC
923	213612	213629	ACAGAAGTGGT GTTTAAA	ASO-1040	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAAAs DNAAAs DNAGs DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAGs DNAtS DNAtS OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
924	213612	213630	AACAGAAGTGG TGTTAAA	ASO-1041	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAAAs DNAAAs DNAGs DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAGs DNAtS DNAtS OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
925	213613	213630	AACAGAAGTGG TGTTAA	ASO-1042	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAAAs DNAAAs DNAGs DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAGs DNAtS OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
926	213626	213944	TGGTTATAAATT CTCCAG	ASO-1043	OxyTs DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyG
927	213927	213944	TGGTTATAAATT CTCCA	ASO-1044	OxyTs OxyGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS OxyMCs OxyMCs OxyA
928	213927	213945	CTGGTTATAAAA TTCTTCCA	ASO-1045	OxyMCs DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyA
929	213927	213946	CCTGGTTATAA ATTCTTCCA	ASO-1046	OxyMCs DNAcS DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS DNAcS OxyMCs OxyA
930	213928	213945	CTGGTTATAAAA TTCTTCC	ASO-1047	OxyMCs OxyTs DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAtS DNAtS DNAtS DNAcS OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMC
931	213928	213946	CCTGGTTATAA ATTCTTCC	ASO-1048	OxyMCs DNAcS DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAGs DNAtS DNAtS DNAcS OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMC
932	213929	213946	CCTGGTTATAA ATTCTTC	ASO-1049	OxyMCs OxyMCs DNAtS DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAtS DNAtS OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
933	213929	213947	TCCTGGTTATA AATTCTTC	ASO-1050	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAAAs DNAtS DNAtS DNAcS OxyTs OxyTs OxyMC
934	213929	213948	TTCTGGTTAT	ASO-	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAcS DNAtS DNAGs DNAGs DNAtS DNAtS DNAAAs DNAtS

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AAATTCCTC	1051	DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNACs OxyTs OxyTs OxyMC
935	213930	213947	TCCTGGTTATA AAATTCCT	ASO-1052	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
936	213930	213948	TCCTGGTTAT AAATTCCT	ASO-1053	OxyTs OxyTs OxyMCs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
937	213930	213949	TTTCCTGGTTA TAAATTCCT	ASO-1054	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
938	213931	213948	TCCTGGTTAT AAATTCCT	ASO-1055	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyT
939	213931	213949	TTTCCTGGTTA TAAATTCCT	ASO-1056	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyT
940	213931	213950	ATTCCTGGTT ATAAATTCCT	ASO-1057	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyT
941	213932	213948	TCCTGGTTAT AAATTC	ASO-1058	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
942	213932	213949	TTTCCTGGTTA TAAATTC	ASO-1059	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
943	213932	213950	ATTCCTGGTT ATAAATTC	ASO-1060	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
944	213932	213951	CATTCCTGGT TATAAATTC	ASO-1061	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyMC
945	213933	213951	CATTCCTGGT TATAAAT	ASO-1062	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
946	213933	213952	TCATTCCTGG TTATAAAT	ASO-1063	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
947	213934	213951	CATTCCTGGT TATAAAT	ASO-1064	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNACs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
948	213934	213952	TCATTCCTGG TTATAAAT	ASO-1065	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
949	214149	214165	CACTGCTGTGTA TACCCT	ASO-1066	OxyMCs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNACs DNACs OxyMCs OxyT
950	214152	214169	CACTCACTGTC TGTATAC	ASO-1067	OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNACs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyMC
951	214152	214170	ACACTCACTGT CTGTATAC	ASO-1068	OxyAs OxyMCs OxyAs DNACs DNAts DNACs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMC
952	214153	214169	CACTCACTGTC TGTATA	ASO-1069	OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNACs DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAas OxyTs OxyA
953	214159	214175	AGCTTACACTC	ASO-	OxyAs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNACs DNAs DNACs DNAts DNACs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GAATCTGT	1127	DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAts DNacs DNAts OxyGs OxyT
1012	223906	223923	GCTGCTTTAA GAATCTG	ASO-1128	OxyGs OxyMCs DNAts DNAgs DNAts DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAts OxyMCs OxyTs OxyG
1013	223968	223987	TCAATGTTTCC AAACAATTT	ASO-1129	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNacs DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
1014	223969	223987	TCAATGTTTCC AAACAATT	ASO-1130	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNacs DNacs DNAas DNAas DNAas DNacs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
1015	223970	223987	TCAATGTTTCC AAACAAT	ASO-1131	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNacs DNacs DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyAs OxyT
1016	224012	224030	TTAACTTCAAG AGTTTGGA	ASO-0073	OxyTs DNAts DNAas DNAas DNacs DNAts DNAts DNacs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
1017	224015	224031	GTTAACTTCAA GAGTTT	ASO-1132	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNacs DNAts DNAts DNacs DNAas DNAas DNAgs DNAas OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
1018	224056	224073	CTACAGACATT TGGCAA	ASO-1133	OxyMCs OxyTs DNAas DNacs DNAas DNAgs DNAas DNacs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAgs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
1019	224397	224413	ATTTACAGGA TTAGGG	ASO-1134	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNacs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyGs OxyG
1020	224468	224485	GCTTTATTTAG AAGAAA	ASO-1135	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
1021	224468	224487	AGGCTTTATTT AGAAAGAAA	ASO-1136	OxyAs OxyGs OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
1022	224469	224487	AGGCTTTATTT AGAAAGAA	ASO-1137	OxyAs OxyGs OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyA
1023	224469	224488	CAGGCTTTATT TAGAAAGAA	ASO-1138	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1024	224470	224487	AGGCTTTATTT AGAAAGA	ASO-1139	OxyAs OxyGs OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyA
1025	224470	224488	CAGGCTTTATT TAGAAAGA	ASO-1140	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyA
1026	224470	224489	TCAGGCTTTAT TTAGAAAGA	ASO-1141	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAgs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyA
1027	224471	224489	TCAGGCTTTAT TTAGAAAG	ASO-1142	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAas OxyAs OxyAs OxyG
1028	224471	224490	CTCAGGCTTTA TTTAGAAAG	ASO-1143	OxyMCs OxyTs DNacs DNAas DNAgs DNAgs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
1029	224472	224490	CTCAGGCTTTA TTTAGAAA	ASO-1144	OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
1030	224472	224491	TCTCAGGCTTT	ASO-	OxyTs OxyMCs DNAts DNacs DNAas DNAgs DNAgs DNacs DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			ATTTAGAAA	1145	DNAIs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
1031	224473	224490	CTCAGGCTTTA TTTAGAA	ASO- 1146	OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAts DNAts DNAas DNAs OxyAs OxyA
1032	224473	224491	TCTCAGGCTTT ATTTAGAA	ASO- 1147	OxyTs OxyMCs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAIs DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1033	224473	224492	TTCTCAGGCTT TATTTAGAA	ASO- 1148	OxyTs DNAlE DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAIs DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1034	224474	224491	TCTCAGGCTTT ATTTAGA	ASO- 1149	OxyTs OxyMCs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAIs DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyA
1035	224474	224492	TTCTCAGGCTT TATTTAGA	ASO- 1150	OxyTs DNAlE DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAIs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyA
1036	224474	224493	ATTCTCAGGCT TTATTTAGA	ASO- 1151	OxyAs DNAts DNAts DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAIs DNAlE DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyA
1037	224475	224491	TCTCAGGCTTT ATTTAG	ASO- 1152	OxyTs OxyMCs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAIs DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
1038	224475	224492	TTCTCAGGCTT TATTTAG	ASO- 1153	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAlE DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAIs DNAlE DNAas DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyG
1039	224475	224493	ATTCTCAGGCT TTATTTAG	ASO- 1154	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAIs DNAlE DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyG
1040	224475	224494	AATTCTCAGGC TTTATTTAG	ASO- 1155	OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAIs DNAlE DNAts DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyG
1041	224476	224493	AATTCTCAGGCT TTATTTA	ASO- 1156	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAIs DNAlE DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyA
1042	224476	224494	AATTCTCAGGC TTTATTTA	ASO- 1157	OxyAs OxyAs OxyTs DNAlE DNacs DNAlE DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAIs DNAlE DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1043	224476	224495	AAATTCTCAGG CTTTATTTA	ASO- 1158	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyA
1044	224477	224496	CAAATTCTCAG GCTTTATTT	ASO- 1159	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAlE DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAlE DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyT
1045	224478	224495	AAATTCTCAGG CTTTATT	ASO- 1160	OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
1046	224478	224496	CAAATTCTCAG GCTTTATT	ASO- 1161	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAlE DNacs DNAts DNacs DNAas DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyT
1047	224549	224565	TTGAACTTCTAT GGCTA	ASO- 1162	OxyTs DNAlE DNAs DNAas DNAs DNacs DNAts DNAts DNacs DNAts DNAas DNAIs DNAs OxyGs OxyMCs OxyTs OxyA
1048	224549	224566	CTTGAACTTCT ATGGCTA	ASO- 1163	OxyMCs DNAlE DNAlE DNAs DNAas DNAas DNacs DNAts DNAts DNacs DNAIs DNAas DNAts DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyA
1049	224549	224567	CCTTGAACTTC	ASO-	OxyMCs DNacs DNAts DNAlE DNAs DNAas DNAas DNacs DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			CCACA	1201	DNAas DNAcs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1088	230709	230726	ATATAATTGCTT ACCACA	ASO-1202	OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAcs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1089	230709	230727	AATATAATTGCTT ACCACA	ASO-1203	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAcs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1090	230709	230728	AAATATAATTGCTT ACCACA	ASO-1204	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAcs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1091	230710	230726	ATATAATTGCTT ACCAC	ASO-1205	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyMC
1092	230710	230727	AATATAATTGCTT ACCAC	ASO-1206	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyMC
1093	230710	230728	AAATATAATTGCTT ACCAC	ASO-1207	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyMC
1094	230710	230729	AAAATATAATTGCTT ACCAC	ASO-1208	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyMC
1095	230711	230728	AAATATAATTGCTT ACCA	ASO-1209	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyMCs OxyA
1096	230711	230730	CAAAATATAATTGCTT ACCA	ASO-1210	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
1097	230712	230730	CAAAATATAATTGCTT ACC	ASO-1211	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1098	231315	231331	TTTGGTAGGATGGAGGC	ASO-1212	OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyGs OxyMC
1099	231437	231455	GATGTTCAACTTGTATTTT	ASO-1213	OxyGs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyT
1100	231724	231742	TCAGATTTTGTAGTATTTA	ASO-1214	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1101	232138	232157	TTTTCCAATATTACTAGTT	ASO-1215	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAts OxyAs OxyGs OxyTs OxyT
1102	232143	232161	ATTATTTTCCAAATTTTAC	ASO-1216	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
1103	232577	232593	AAGTAGTGATGATGAAT	ASO-1217	OxyAs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyGs OxyAs OxyAs OxyT
1104	233040	233059	TAGATTTGAACAAGATATT	ASO-0075	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
1105	233042	233059	TAGATTTGAACAAGATA	ASO-1218	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyAs OxyTs OxyA
1106	233443	233459	ATAGGAAGGAA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyAs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GGTGGG	1237	DNAGs DNAGs DNAts OxyGs OxyGs OxyG
1126	238992	239008	GATGGTATTTG GTGTGG	ASO-1238	OxyGs OxyAs OxyTs DNAGs DNAGs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts OxyGs OxyG
1127	239707	239725	AGGAGAGATGA AGAAGGAA	ASO-1239	OxyAs OxyGs OxyGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs OxyGs OxyGs OxyAs OxyA
1128	240013	240032	AGTATTCTCTC CATTTTATG	ASO-1240	OxyAs DNAGs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyG
1129	240243	240260	GAGAGGATAAA TAGGAAA	ASO-1241	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAGs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
1130	240554	240570	CCTGCATCTGT TAATAT	ASO-1242	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs OxyTs OxyAs OxyT
1131	240766	240785	ATTATTTATTTA TTTTCTC	ASO-1243	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyMC
1132	241923	241941	GTGTTGTCTAA CTGAGAGA	ASO-1244	OxyGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAGs OxyAs OxyGs OxyA
1133	241976	241994	TTTTCTTTATCT ATGAACT	ASO-1245	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyT
1134	242356	242373	CCTGATGTGAA ATTGTCA	ASO-1246	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyMCs OxyA
1135	242729	242748	GTAATAGTGAT AGTTCCAT	ASO-0077	OxyGs DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyT
1136	242869	242887	ATGAAAATGAT GATAGTAA	ASO-1247	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAAs OxyGs OxyTs OxyAs OxyA
1137	243066	243083	GTTTAATCATCT TAGAAT	ASO-1248	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs OxyGs OxyAs OxyAs OxyT
1138	243824	243842	TTTGTTGAGTS ATGGTGC	ASO-1249	OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMC
1139	244141	244159	ATTGTAGGAAA ACTTCAGA	ASO-1250	OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
1140	244265	244284	ATAGAGAATGA CACCTGGAG	ASO-1251	OxyAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyAs OxyG
1141	244266	244284	ATAGAGAATGA CACCTGGA	ASO-1252	OxyAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
1142	244266	244285	TATAGAGAATG ACACCTGGA	ASO-1253	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyA
1143	244267	244286	ATATAGAGAAT GACACCTGG	ASO-1254	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyGs OxyG
1144	244268	244286	ATATAGAGAAT	ASO-	OxyAs OxyTs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GACACCTG	1255	DNAGs DNAAs DNACs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyG
1145	244268	244287	AATATAGAGAA TGACACCTG	ASO- 1256	OxyAs OxyAs OxyTs DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNACs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyG
1146	244269	244286	ATATAGAGAAT GACACCT	ASO- 1257	OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNACs OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyT
1147	244269	244287	AATATAGAGAA TGACACCT	ASO- 1258	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyT
1148	244269	244288	GAATATAGAGA ATGACACCT	ASO- 1259	OxyGs OxyAs OxyAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNACs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyT
1149	244270	244286	ATATAGAGAAT GACACC	ASO- 1260	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyMCs
1150	244270	244287	AATATAGAGAA TGACACC	ASO- 1261	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMC
1151	244270	244288	GAATATAGAGA ATGACACC	ASO- 1262	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMC
1152	244270	244289	AGAATATAGAG AATGACACC	ASO- 1263	OxyAs OxyGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMC
1153	244271	244288	GAATATAGAGA ATGACAC	ASO- 1264	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
1154	244271	244290	TAGAATATAGA GAATGACAC	ASO- 1265	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
1155	244274	244291	GTAGAATATAG AGAATGA	ASO- 1266	OxyGs OxyTs OxyAs OxyGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs OxyAs OxyTs OxyGs OxyA
1156	244351	244367	ACATCATAAGC TCCAGC	ASO- 1267	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNACs DNACs DNAAs OxyGs OxyMC
1157	244351	244368	TACATCATAAG CTCCAGC	ASO- 1268	OxyTs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNACs DNACs OxyAs OxyGs OxyMC
1158	244351	244369	ATACATCATAA GCTCCAGC	ASO- 1269	OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNACs DNACs OxyAs OxyGs OxyMC
1159	244352	244369	ATACATCATAA GCTCCAG	ASO- 1270	OxyAs OxyTs OxyAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNACs OxyMCs OxyAs OxyG
1160	244352	244370	CATACATCATA AGCTCCAG	ASO- 1271	OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNACs OxyMCs OxyAs OxyG
1161	244352	244371	ACATACATCAT AAGCTCCAG	ASO- 1272	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNACs DNACs OxyAs OxyG
1162	244353	244369	ATACATCATAA GCTCCA	ASO- 1273	OxyAs OxyTs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNACs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyA
1163	244353	244370	CATACATCATA	ASO-	OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AGCTCCA	1274	DNAas DNAas DNAgs DNAacs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyA
1164	244353	244371	ACATACATCAT AAGCTCCA	ASO-1275	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAacs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAacs DNAts DNAcs OxyMCs OxyA
1165	244353	244372	TACATACATCA TAAGCTCCA	ASO-1276	OxyTs OxyAs DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAacs DNAts DNAcs OxyMCs OxyA
1166	244354	244370	CATACATCATA AGCTCC	ASO-1277	OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyMC
1167	244354	244371	ACATACATCAT AAGCTCC	ASO-1278	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAacs OxyTs OxyMCs OxyMC
1168	244354	244372	TACATACATCA TAAGCTCC	ASO-1279	OxyTs OxyAs DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAacs DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC
1169	244354	244373	TTACATACATC ATAAGCTCC	ASO-1280	OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAacs OxyTs OxyMCs OxyMC
1170	244355	244371	ACATACATCAT AAGCTC	ASO-1281	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyTs OxyMC
1171	244355	244372	TACATACATCA TAAGCTC	ASO-1282	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs OxyMCs OxyTs OxyMC
1172	244355	244373	TTACATACATC ATAAGCTC	ASO-1283	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAacs OxyTs OxyMC
1173	244355	244374	ATTACATACAT CATAAGCTC	ASO-1284	OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyTs OxyMC
1174	244356	244373	TTACATACATC ATAAGCT	ASO-1285	OxyTs OxyTs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyT
1175	244356	244374	ATTACATACAT CATAAGCT	ASO-1286	OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyT
1176	244356	244375	TATTACATACAT CATAAGCT	ASO-1287	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyT
1177	244357	244373	TTACATACATC ATAAGC	ASO-1288	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
1178	244357	244374	ATTACATACAT CATAAGC	ASO-1289	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
1179	244357	244375	TATTACATACAT CATAAGC	ASO-1290	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
1180	244357	244376	TTATTACATACA TCATAAGC	ASO-1291	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyMC
1181	244358	244375	TATTACATACAT CATAAG	ASO-1292	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyG
1182	244358	244376	TTATTACATACA	ASO-	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TCATAAG	1293	DNAas DNAIs DNAcs DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyG
1183	244358	244377	GTTATTACATA CATCATAAG	ASO-1294	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAcs DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyG
1184	244359	244377	GTTATTACATA CATCATAA	ASO-1295	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAcs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
1185	244359	244378	AGTTATTACATA CATCATAA	ASO-1296	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAcs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
1186	244360	244377	GTTATTACATA CATCATA	ASO-1297	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
1187	244360	244378	AGTTATTACATA CATCATA	ASO-1288	OxyAs OxyGs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
1188	244360	244379	TAGTTATTACAT ACATCATA	ASO-1289	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAcs OxyAs OxyTs OxyA
1189	244361	244379	TAGTTATTACAT ACATCAT	ASO-1300	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs OxyMCs OxyAs OxyT
1190	244361	244380	ATAGTTATTACA TACATCAT	ASO-1301	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs OxyMCs OxyAs OxyT
1191	244362	244379	TAGTTATTACAT ACATCA	ASO-1302	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
1192	244362	244380	ATAGTTATTACA TACATCA	ASO-1303	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAcs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
1193	244362	244381	AATAGTTATTAC ATACATCA	ASO-1304	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAcs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
1194	244363	244380	ATAGTTATTACA TACATC	ASO-1305	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAIs DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1195	244363	244381	AATAGTTATTAC ATACATC	ASO-1306	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1196	244363	244382	AAATAGTTATTA CATACATC	ASO-1307	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1197	244365	244383	TAAATAGTTATT ACATACA	ASO-1308	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
1198	244365	244384	ATAAATAGTTAT TACATACA	ASO-1309	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
1199	244713	244732	TATAATATAAAA TTATGTGA	ASO-1310	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAIs OxyGs OxyTs OxyGs OxyA
1200	244952	244969	GATTCTGAACT TAATTTA	ASO-1311	OxyGs OxyAs OxyTs OxyTs DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1201	245416	245434	AAGATGGTGAA	ASO-	OxyAs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas

58/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			CAGATCCA	1330	DNAas DNacs DNAas DNags DNAas DNats DNacs OxyMCs OxyA
1221	246852	246868	TTTACTTACACA GATCC	ASO- 1331	OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNags OxyAs OxyTs OxyMCs OxyMC
1222	246852	246869	TTTACTTACAC AGATGC	ASO- 1332	OxyTs OxyTs OxyTs DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNags OxyAs OxyTs OxyMCs OxyMC
1223	246852	246870	GTTTTACTTAGA CAGATCC	ASO- 1333	OxyGs OxyTs DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNags DNAas OxyTs OxyMCs OxyMC
1224	246852	246871	AGTTTTACTTAC ACAGATCC	ASO- 1334	OxyAs DNags DNats DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNags DNAas OxyTs OxyMCs OxyMC
1225	246853	246870	GTTTTACTTAGA CAGATC	ASO- 1335	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas OxyGs OxyAs OxyTs OxyMC
1226	246853	246871	AGTTTTACTTAC ACAGATC	ASO- 1336	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNags OxyAs OxyTs OxyMC
1227	246853	246872	AAGTTTTACTTA CACAGATC	ASO- 1337	OxyAs OxyAs OxyGs OxyTs DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNags OxyAs OxyTs OxyMC
1228	246854	246871	AGTTTTAGTTAC ACAGAT	ASO- 1338	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas OxyGs OxyAs OxyT
1229	246854	246872	AAGTTTTACTTA CACAGAT	ASO- 1339	OxyAs OxyAs OxyGs OxyTs DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas OxyGs OxyAs OxyT
1230	246854	246873	GAAGTTTACT TACACAGAT	ASO- 1340	OxyGs OxyAs OxyAs DNags DNats DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas OxyGs OxyAs OxyT
1231	246855	246874	AGAAGTTTAC TTACACAGA	ASO- 1341	OxyAs DNags DNAas DNAas DNags DNats DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs DNAas OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
1232	246856	246874	AGAAGTTTAC TTACACAG	ASO- 1342	OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNags DNats DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
1233	246856	246875	GAGAAGTTTFA CTTACACAG	ASO- 1343	OxyGs OxyAs DNags DNAas DNAas DNags DNats DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
1234	246857	246875	GAGAAGTTTFA CTTACACA	ASO- 1344	OxyGs OxyAs DNags DNAas DNAas DNags DNats DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats DNAas OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1235	246858	246875	GAGAAGTTTFA CTTACAC	ASO- 1345	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNags DNats DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats DNats OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
1236	247171	247188	AAATGTTTCTT CTGGGA	ASO- 1346	OxyAs OxyAs OxyAs DNats DNacs DNats DNats DNats DNats DNats DNacs DNats DNats DNacs DNats DNags OxyGs OxyGs OxyA
1237	247399	247415	GCCTTTCATTT ACTTAG	ASO- 1347	OxyGs OxyMCs DNacs DNats DNats DNats DNacs DNAas DNats DNats DNats DNAas DNacs DNats OxyTs OxyAs OxyG
1238	247440	247459	AATTATCTTTAT TTTAATGT	ASO- 1348	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNats DNacs DNats DNats DNats DNAas DNats DNats DNats DNats DNAas OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
1239	247882	247899	TTCTAAGTATTC	ASO-	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAas DNAas DNags DNats DNAas DNats DNats

601103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AATTGC	1349	DNAcS DNAaS DNAaS DNAtS OxyTs OxyGs OxyMC
1240	248013	248028	ACAGTAGAACG TTGCT	ASO-1350	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAtS DNAaS DNAGs DNAaS DNAaS DNAmcs DNAGs DNAtS DNAtS OxyGs OxyMCs OxyT
1241	248013	248028	AACAGTAGAAC GTTGCT	ASO-1351	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAtS DNAaS DNAGs DNAaS DNAaS DNAmcs DNAGs DNAtS DNAtS OxyGs OxyMCs OxyT
1242	248014	248029	AACAGTAGAAC GTTGC	ASO-1352	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAtS DNAaS DNAGs DNAaS DNAaS DNAmcs DNAGs OxyTs OxyTs OxyGs OxyMC
1243	248014	248030	CAACAGTAGAA CGTTGC	ASO-1353	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAaS DNAGs DNAaS DNAaS DNAmcs DNAGs OxyTs OxyTs OxyGs OxyMC
1244	248015	248030	CAACAGTAGAA CGTTG	ASO-1354	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcS DNAGs DNAtS DNAaS DNAGs DNAaS DNAaS DNAcS OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
1245	248015	248031	GCAACABTAGA ACGTTG	ASO-1355	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAcS DNAGs DNAtS DNAaS DNAGs DNAaS DNAGs DNAaS DNAmcs DNAGs OxyTs OxyTs OxyG
1246	248051	248068	CAAGCAGTCTA CAGTCTC	ASO-1356	OxyMCs OxyAs DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS DNAcS DNAGs DNAtS DNAtS DNAcS OxyTs OxyMC
1247	248053	248069	TCAAGCAGTCT ACAGTC	ASO-1357	OxyTs OxyMCs DNAGs DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS DNAcS DNAGs OxyGs OxyTs OxyMC
1248	248053	248070	TTCAAGCAGTC TACAGTC	ASO-1358	OxyTs DNAtS DNAcS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS DNAcS DNAGs OxyGs OxyTs OxyMC
1249	248054	248070	TTCAAGCAGTC TACAGT	ASO-1359	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS DNAcS OxyAs OxyGs OxyT
1250	248054	248071	CTTCAAGCAGT CTACAGT	ASO-1360	OxyMCs DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS DNAcS OxyAs OxyGs OxyT
1251	248055	248072	TCTTCAAGCAG TCTACAG	ASO-1361	OxyTs OxyMCs DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS DNAcS OxyAs OxyG
1252	248055	248074	TTTCTTCAAGC AGTCTACAG	ASO-1362	OxyTs DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS DNAcS OxyAs OxyG
1253	248056	248072	TCTTCAAGCAG TCTACA	ASO-1363	OxyTs OxyMCs DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS OxyMCs OxyA
1254	248056	248073	TTCTTCAAGCA GTCTACA	ASO-1364	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS OxyMCs OxyA
1255	248056	248074	TTTCTTCAAGC AGTCTACA	ASO-1365	OxyTs OxyTs DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS DNAtS DNAaS OxyMCs OxyA
1256	248056	248075	ATTTCTTCAAG CAGTCTACA	ASO-1366	OxyAs DNAtS DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAGs DNAcS DNAGs DNAtS DNAtS DNAtS DNAaS OxyMCs OxyA
1257	248057	248075	ATTTCTTCAAG CAGTCTAC	ASO-1367	OxyAs DNAtS DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS DNAGs DNAcS DNAaS DNAGs DNAtS DNAcS OxyTs OxyAs OxyMC
1258	248057	248076	AATTTCTTCAA	ASO-	OxyAs OxyAs DNAtS DNAtS DNAtS DNAcS DNAtS DNAtS DNAcS DNAaS DNAaS

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Кон. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GCAGTCTAC	1368	DNAGs DNACs DNAas DNAGs DNAls DNACs OxyTs OxyAs OxyMC
1259	248058	248076	AATTTCTTCAA GCAGTCTA	ASO-1369	OxyAs OxyAs OxyTs DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas DNAGs DNACs DNAas DNAGs DNAls DNACs OxyTs OxyA
1260	248060	248077	AAATTTCTTCAA GCAGTC	ASO-1370	OxyAs OxyAs DNAas DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas DNAGs DNACs OxyAs OxyGs OxyTs OxyMC
1261	248060	248078	TAAATTTCTTCA AGCAGTC	ASO-1371	OxyTs DNAGs DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas DNAGs DNACs OxyAs OxyGs OxyTs OxyMC
1262	248060	248079	TTAAATTTCTTC AAGCAGTC	ASO-1372	OxyTs DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAls DNAas DNAas DNAGs DNACs OxyAs OxyGs OxyTs OxyMC
1263	248061	248078	TAAATTTCTTCA AGCAGT	ASO-1373	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas DNAGs DNACs OxyAs OxyGs OxyT
1264	248061	248079	TTAAATTTCTTC AAGCAGT	ASO-1374	OxyTs DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas DNAGs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyT
1265	248061	248080	ATTAATTTCTT CAAGCAGT	ASO-1375	OxyAs OxyTs DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAls DNACs DNAas DNAGs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyT
1266	248062	248079	TTAAATTTCTTC AAGCAG	ASO-1376	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas DNAGs OxyMCs OxyAs OxyG
1267	248062	248080	ATTAATTTCTT CAAGCAG	ASO-1377	OxyAs OxyTs DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas OxyGs OxyMCs OxyAs OxyG
1268	248062	248081	GATTAATTTCT TCAAGCAG	ASO-1378	OxyMCs OxyAs DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas OxyGs OxyMCs OxyAs OxyG
1269	248063	248080	ATTAATTTCTT CAAGCA	ASO-1379	OxyAs OxyTs DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyA
1270	248063	248081	GATTAATTTCT TCAAGCA	ASO-1380	OxyMCs OxyAs DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyA
1271	248063	248082	GCATTAATTT CTTCAAGCA	ASO-1381	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs DNAas DNAas DNAGs OxyMCs OxyA
1272	248064	248081	CATTAATTTCT TCAAGC	ASO-1382	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
1273	248064	248082	GCATTAATTT CTTCAAGC	ASO-1383	OxyGs OxyMCs DNAas DNAls DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
1274	248064	248083	AGCATTAATTT CTTCAAGC	ASO-1384	OxyAs OxyGs DNACs DNAas DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
1275	248065	248082	GCATTAATTT CTTCAAG	ASO-1385	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls OxyMCs OxyAs OxyAs OxyG
1276	248065	248083	AGCATTAATTT CTTCAAG	ASO-1386	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNAls DNACs DNAls DNAls DNACs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyG
1277	248066	248083	AGCATTAATTT	ASO-	OxyAs OxyGs OxyMCs OxyAs DNAls DNAls DNAas DNAas DNAas DNAls DNAls

62/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			CTTCAA	1387	DNAts DNACs DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyA
1278	248079	248098	CTTTAGTTTTCT TCTAGCAT	ASO-1388	OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAs DNAGs DNACs OxyAs OxyT
1279	248080	248088	CTTTAGTTTTCT TCTAGCA	ASO-1389	OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAs DNAGs OxyMCs OxyA
1280	248081	248098	CTTTAGTTTTCT TCTAGC	ASO-1390	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAs OxyGs OxyMC
1281	248082	248099	CCTTTAGTTTTCT TTCTAG	ASO-1391	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNAts OxyAs OxyG
1282	248083	248100	ACCTTTAGTTTT CTTCTA	ASO-1392	OxyAs OxyMCs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyA
1283	248085	248102	TTACCTTTAGTT TTCTTC	ASO-1393	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs OxyTs OxyTs OxyMC
1284	248086	248103	CTTACCTTTAG TTTTCTT	ASO-1394	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
1285	248092	248111	TAAAATTTCTTA CCTTTAGT	ASO-1395	OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs DNACs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyGs OxyT
1286	248093	248111	TAAAATTTCTTA CCTTTAG	ASO-1396	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs DNACs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
1287	248093	248112	GTAAAATTTCTT ACCTTTAG	ASO-1397	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs DNACs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
1288	248094	248112	GTAAAATTTCTT ACCTTTA	ASO-1398	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs DNACs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1289	248094	248113	TGTAAAATTTCT TACCTTTA	ASO-1399	OxyTs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs DNACs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1290	248095	248113	TGTAAAATTTCT TACCTTT	ASO-1400	OxyTs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1291	248095	248114	ATGTAAAATTTCT TTACCTTT	ASO-1401	OxyAs OxyTs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs DNACs OxyTs OxyTs OxyT
1292	248096	248114	ATGTAAAATTTCT TTACCTT	ASO-1402	OxyAs OxyTs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNACs OxyMCs OxyTs OxyT
1293	248096	248115	AATGTAAAATTT CTTACCTT	ASO-1403	OxyAs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyT
1294	248097	248115	AATGTAAAATTT CTTACCT	ASO-1404	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyT
1295	248097	248116	AAATGTAAAATTT TCTTACCT	ASO-1405	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyT
1296	248098	248115	AATGTAAAATTT	ASO-	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			CTTACC	1406	DNAIs DNACs DNAlS OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1297	248098	248116	AAATGTAAAATT TCTTACC	ASO-1407	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAlS DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAlS DNAlS DNAlS DNACs DNAlS OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1298	248181	248198	ACATAATTGAA AGCCTTT	ASO-1408	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAlS DNAAc DNAAc DNAlS DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAGs DNACs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1299	248540	248559	CCCTGTGAAAA AAATTAGAA	ASO-1409	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAlS DNAlS OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1300	248541	248560	ACCCTGTGAAA AAAATTAGA	ASO-1410	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAlS DNAlS DNAAc OxyGs OxyA
1301	248542	248559	CCCTGTGAAAA AAATTAG	ASO-1411	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
1302	248542	248560	ACCCTGTGAAA AAAATTAG	ASO-1412	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAlS OxyTs OxyAs OxyG
1303	248542	248561	CACCCTGTGAA AAAATTAG	ASO-1413	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNACs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAlS DNAlS OxyAs OxyG
1304	248543	248560	ACCCTGTGAAA AAAATTA	ASO-1414	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
1305	248543	248561	CACCCTGTGAA AAAATTA	ASO-1415	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNACs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc OxyTs OxyTs OxyA
1306	248544	248561	CACCCTGTGAA AAAAATT	ASO-1416	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNACs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
1307	248545	248562	GCACCCTGTGA AAAAAAT	ASO-1417	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNACs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc DNAAc OxyAs OxyAs OxyT
1308	248563	248579	GCATAGTTGTC AAGATG	ASO-1418	OxyGs OxyMCs DNAAc DNAlS DNAAc DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNACs DNAAc DNAAc OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
1309	248563	248580	AGCATAGTTGT CAAGATG	ASO-1419	OxyAs OxyGs DNACs DNAAc DNAlS DNAAc DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAAc DNAAc OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
1310	248563	248581	CAGCATAGTTG TCAAGATG	ASO-1420	OxyMCs OxyAs OxyGs DNACs DNAAc DNAlS DNAAc DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNACs DNAAc DNAAc OxyTs OxyG
1311	248564	248580	AGCATAGTTGT CAAGAT	ASO-1421	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAAc DNAlS DNAAc DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNACs DNAAc DNAAc OxyGs OxyAs OxyT
1312	248564	248581	CAGCATAGTTG TCAAGAT	ASO-1422	OxyMCs OxyAs OxyGs DNACs DNAAc DNAlS DNAAc DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNACs DNAAc DNAAc OxyGs OxyAs OxyT
1313	248565	248581	CAGCATAGTTG TCAAGA	ASO-1423	OxyMCs OxyAs OxyGs DNACs DNAAc DNAlS DNAAc DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNACs DNAAc DNAAc OxyAs OxyGs OxyA
1314	249516	249533	CATGGAATCAT TTTGAGG	ASO-1424	OxyMCs OxyAs DNAlS DNAGs DNAGs DNAAc DNAAc DNAlS DNACs DNAAc DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS OxyGs OxyAs OxyGs OxyG
1315	249969	249985	ATTGGTTGAAG	ASO-	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAAc DNAAc DNAGs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AGCATT	1425	DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1318	250211	250228	GTTTATGAAAC AGGTAAC	ASO-1428	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAis DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
1317	250538	250555	TTTTAGTTTACA TGATGA	ASO-1427	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAas DNAgs DNAis DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAas DNAis DNAgs OxyAs OxyTs OxyGs OxyA
1318	250877	250895	ATGATTCAGGG TAAGCAGG	ASO-1428	OxyAs DNAis DNAgs DNAas DNAis DNAis DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAis DNAas DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
1319	251031	251050	TTATTATTAATT GAGATTGT	ASO-0078	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAis DNAas DNAis DNAis DNAas DNAas DNAis DNAis DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyTs OxyGs OxyT
1320	251036	251054	TAATTTATTATT AATTGAG	ASO-1429	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAis DNAis DNAas DNAis DNAis DNAas DNAis DNAis DNAas DNAas DNAis OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
1321	251421	251438	TGTTACTAAAC TTCTTGA	ASO-1430	OxyTs OxyGs DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAis DNAas DNAas DNAcs DNAis DNAis DNAcs OxyTs OxyTs OxyGs OxyA
1322	251728	251745	CAGACAATTTG GTTTTAC	ASO-1431	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAis DNAis DNAis DNAgs DNAgs DNAis DNAis OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
1323	251847	251864	AAAGGATACTG GAACTTT	ASO-1432	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAgs DNAas DNAis DNAas DNAcs DNAis DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1324	251947	251966	GAAAAGGATAC TGGAACTTT	ASO-1433	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAis DNAas DNAcs DNAis DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1325	251948	251966	GAAAAGGATAC TGGAACCTT	ASO-1434	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAis DNAas DNAcs DNAis DNAgs DNAgs DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
1326	251988	252004	CAGTTGTGTTT ATTGGA	ASO-1435	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAis DNAis DNAgs DNAis DNAis DNAgs DNAis DNAis DNAas DNAis DNAis OxyGs OxyGs OxyA
1327	252038	252055	AGCAAATTTAG AACTAAA	ASO-1436	OxyAs OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAis DNAis DNAis DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1328	252038	252056	CAGCAAATTTA GAACATAA	ASO-1437	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAis DNAis DNAis DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1329	252039	252056	CAGCAAATTTA GAACATAA	ASO-1438	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAis DNAis DNAis DNAas DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyAs OxyA
1330	252238	252256	GCTGCTGTAAA ATGAGAGT	ASO-1439	OxyGs DNAcs DNAis DNAgs DNAcs DNAis DNAgs DNAis DNAas DNAas DNAas DNAas DNAis DNAgs DNAas DNAgs OxyAs OxyGs OxyT
1331	252239	252256	GCTGCTGTAAA ATGAGAG	ASO-1440	OxyGs DNAcs DNAis DNAgs DNAcs DNAis DNAgs DNAis DNAas DNAas DNAas DNAas DNAis DNAgs OxyAs OxyGs OxyAs OxyG
1332	252280	252298	TAACCTACCTTT ACTCCAT	ASO-1441	OxyTs DNAas DNAas DNAcs DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAcs DNAis DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAis DNAcs OxyMCs OxyAs OxyT
1333	252281	252298	TAACCTACCTTT ACTCCA	ASO-1442	OxyTs DNAas DNAas DNAcs DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAcs DNAis DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAis OxyMCs OxyMCs OxyA
1334	252281	252299	TTAACCTACCTT	ASO-	OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAcs DNAis DNAis DNAas DNAcs DNAcs DNAis

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO №	ASO с химической структурой
			CTTACC	1462	DNAas DNACs DNAlS DNAtS OxyAs OxyMCs OxyMC
1354	252290	252307	GCATCTGTTA ACTTACC	ASO- 1463	OxyGs DNACs DNAas DNAtS DNACs DNAlS DNAGs DNAtS DNAtS DNAlS DNAas DNAas DNACs DNAlS DNAtS OxyAs OxyMCs OxyMC
1355	252336	252355	TAACATTTAAA GATTATCCA	ASO- 1464	OxyTs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAas DNAlS DNAtS DNAlS DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAlS DNAlS DNAas OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyA
1356	252624	252643	TTATTTGGAAA AGCATTTGG	ASO- 1465	OxyTs DNAlS DNAas DNAtS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNACs DNAas DNAtS OxyTs OxyTs OxyGs OxyG
1357	252879	252897	TATTATTTGTT TAGAAG	ASO- 1466	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAtS DNAlS DNAlS DNAas DNAGs OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
1358	253054	253071	GTGTTGATGAA GAATGTA	ASO- 1467	OxyGs OxyTs OxyGs DNAlS DNAtS DNAGs DNAas DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAas OxyTs OxyGs OxyTs OxyA
1359	253080	253097	ATTAATTAATTC CCAAGA	ASO- 1468	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAlS DNAlS DNAlS DNAas DNAas DNAtS DNAtS DNACs DNAGs DNACs OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
1360	253537	253553	TATAAGTTGAA TGGAAG	ASO- 1469	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAas DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAlS DNAGs OxyGs OxyAs OxyAs OxyG
1361	253645	253661	TTCTGAATTGA CCAGTC	ASO- 1470	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAlS DNAlS DNAGs DNAas DNACs DNACs OxyAs OxyGs OxyTs OxyMC
1362	253645	253662	TTTCTGAATTG ACCAGTC	ASO- 1471	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAas DNAlS DNAlS DNAGs DNAas DNACs DNACs DNAas DNAGs DNAGs OxyTs OxyMC
1363	253647	253664	CTTTTCTGAATT GACCAG	ASO- 1472	OxyMCs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAtS DNAlS DNAGs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyG
1364	253648	253665	CCTTTTCTGAA TTGACCA	ASO- 1473	OxyMCs DNACs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAtS DNAlS DNAGs DNAas OxyMCs OxyMCs OxyA
1365	253649	253666	TCCTTTTCTGA ATTGACC	ASO- 1474	OxyTs OxyMCs DNACs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAlS DNAlS DNAGs DNAas OxyMCs OxyMC
1366	253649	253667	TTCTTTTCTGA ATTGACC	ASO- 1475	OxyTs OxyTs OxyMCs DNACs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNAlS DNAlS DNAGs DNAas OxyMCs OxyMC
1367	253673	253689	GATCTGAACAC TCCAAC	ASO- 1476	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNACs DNAas DNACs DNAlS DNACs DNAGs OxyAs OxyAs OxyMC
1368	253673	253690	TCATCTGAACA CTCGAAC	ASO- 1477	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNACs DNAas DNACs DNAlS DNAlS DNAGs OxyAs OxyAs OxyMC
1369	253673	253691	ATCATCTGAAC ACTCGAAC	ASO- 1478	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNACs DNAas DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs OxyAs OxyAs OxyMC
1370	253673	253692	CATCATCTGAA CACTCGAAC	ASO- 1479	OxyMCs OxyAs DNAlS DNACs DNAas DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNACs DNAas DNACs DNAlS DNAlS DNAGs OxyAs OxyAs OxyMC
1371	253676	253691	ATCATCTGAAC ACTCG	ASO- 1480	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas DNAas DNACs DNAas DNACs OxyTs OxyMCs OxyG
1372	253676	253692	CATCATCTGAA	ASO-	OxyMCs OxyAs DNAlS DNACs DNAas DNAlS DNACs DNAlS DNAGs DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TTTATCTG	1499	DNAts DNAts DNAts DNAAAs DNAts DNACs OxyTs OxyG
1392	256891	256909	TTGGCTTTGTT GTTTATCT	ASO-1500	OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAAs DNAts OxyMCs OxyT
1393	256892	256908	TGGCTTTGTTG TTTATC	ASO-1501	OxyTs OxyGs OxyGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAAAs OxyTs OxyMC
1394	256892	256909	TTGGCTTTGTT GTTTATC	ASO-1502	OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAAs OxyTs OxyMC
1395	256893	256910	GTTGGCTTTGT TGTTTAT	ASO-1503	OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyT
1396	256893	256911	CGTTGGCTTTG TTGTTTAT	ASO-1504	OxyMCs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAAAs OxyTs OxyAs OxyT
1397	256893	256912	ACGTTGGCTTT GTTGTTTAT	ASO-1505	OxyAs DNAmcs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAAAs OxyTs OxyAs OxyT
1398	256894	256911	CGTTGGCTTTG TTGTTTA	ASO-1508	OxyMCs OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAAAs OxyTs OxyA
1399	256894	256912	ACGTTGGCTTT GTTGTTTA	ASO-1507	OxyAs DNAmcs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAAAs OxyTs OxyTs OxyA
1400	256918	256935	TATTTTCTTTGG GGCTGG	ASO-1508	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAAAs OxyGs OxyG
1401	256918	256936	ATATTTCTTTG GGGCTG	ASO-1509	OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAAAs OxyTs OxyG
1402	256920	256936	ATATTTCTTTG GGGCT	ASO-1510	OxyAs DNAts DNAAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyGs OxyGs OxyMCs OxyT
1403	256920	256937	AATATTTCTTT GGGGCT	ASO-1511	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAAAs OxyMCs OxyT
1404	256923	256940	AGGAATATTTT CTTTGGG	ASO-1512	OxyAs OxyGs OxyGs DNAAAs DNAAAs DNAts DNAAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts OxyGs OxyGs OxyG
1405	256975	256992	GTAAGAACTT AAGAAGG	ASO-1513	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAAAs DNAGs DNAAAs DNAAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAAs DNAAAs DNAGs OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
1406	257413	257432	GTGTTTAATAA GAGGGAAA	ASO-1514	OxyGs OxyTs OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAAAs DNAAAs DNAts DNAAAs DNAAAs DNAGs DNAAAs DNAGs DNAGs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
1407	257603	257620	ATTGTGTGGAT TTGATTG	ASO-1515	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAAs OxyTs OxyTs OxyG
1408	257607	257624	GTTAATTGTGT GGATTG	ASO-1516	OxyGs OxyTs DNAts DNAAAs DNAAAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAAAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
1409	258296	258315	TAATCACTATAA TTTGAGGC	ASO-1517	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNACs DNAAAs DNACs DNAts DNAAAs DNAts DNAAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAAs OxyGs OxyGs OxyMC
1410	258509	258526	GTTATATTGGT	ASO-	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAAAs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TTGAAAC	1518	DNAts DNAts DNAGs OxyAs OxyAs OxyAs OxyMC
1411	258713	258730	AAAAGACCTTA TTCTTGA	ASO- 1519	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyTs OxyGs OxyA
1412	258713	258731	CAAAAGACCTT ATTGTTGA	ASO- 1520	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyTs OxyGs OxyA
1413	258713	258732	GCAAAAGACCT TATTCTTGA	ASO- 1521	OxyGs DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyTs OxyGs OxyA
1414	258714	258731	CAAAAGACCTT ATTCTTG	ASO- 1522	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyG
1415	258714	258732	GCAAAAGACCT TATTCTTG	ASO- 1523	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAts OxyTs OxyG
1416	258714	258733	TGCAAAAGACC TTATTCTTG	ASO- 1524	OxyTs OxyGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyTs OxyG
1417	258715	258732	GCAAAAGACCT TATTCTT	ASO- 1525	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
1418	258715	258733	TGCAAAAGACC TTATTCTT	ASO- 1526	OxyTs OxyGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
1419	258715	258734	ATGCAAAAGAC CTTATTCTT	ASO- 1527	OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
1420	258716	258732	GCAAAAGACCT TATTCT	ASO- 1528	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyT
1421	258716	258733	TGCAAAAGACC TTATTCT	ASO- 1529	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyT
1422	258717	258734	ATGCAAAAGAC CTTATTC	ASO- 1530	OxyAs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyTs OxyMC
1423	258838	258856	ATGAAATAGTG ACAAGAGC	ASO- 1531	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs OxyAs OxyGs OxyMC
1424	258953	258969	TTACAGTAGTT TGGGGC	ASO- 1532	OxyTs OxyTs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyMC
1425	258953	258970	ATTACAGTAGT TGGGGC	ASO- 1533	OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs OxyGs OxyGs OxyMC
1426	258954	258970	ATTACAGTAGT TTGGGG	ASO- 1534	OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyGs OxyGs OxyG
1427	258965	258981	CAGGGTTGTGG ATTACA	ASO- 1535	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyA
1428	258965	258982	TCAGGGTTGTG GATTACA	ASO- 1536	OxyTs OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyA
1429	258966	258982	TCAGGGTTGTG	ASO-	OxyTs OxyMCs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			GATTAC	1537	DNAgs DNAgs DNAas OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
1430	258967	258982	TCAGGGTTGTG GATTA	ASO-1538	OxyTs OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
1431	258984	259001	TCTGAATACCT TGTTCC	ASO-1539	OxyTs OxyMCs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyMC
1432	259085	259111	GTGGTAGAAA TGGTTA	ASO-1540	OxyGs OxyTs OxyGs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyTs OxyA
1433	259409	259428	ACTCAAAAGTA ACACTAA	ASO-1541	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyMCs OxyTs OxyAs OxyA
1434	259752	259769	AATTGGACACA TGAATA	ASO-1542	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
1435	260259	260275	TTAATGTGACC TAGTAT	ASO-1543	OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAas OxyGs OxyTs OxyAs OxyT
1436	260398	260417	ATTTTAGAGATT CAGTATTC	ASO-0080	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
1437	260451	260468	TCAGTAATGGA AAACAGA	ASO-1544	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyMCs DNAas OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
1438	260810	260828	TGGAATTATAA TGAATAAT	ASO-1545	OxyTs OxyGs OxyGs OxyAs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
1439	261157	261173	TGTAGAAGCAG CGGAAG	ASO-1546	OxyTs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAmcs DNAgs OxyGs OxyAs OxyAs OxyG
1440	261162	261179	GTGATTTGTAG AAGCAGC	ASO-1547	OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyGs OxyMC
1441	261398	261417	CCTGATGAGAA GAAAACACA	ASO-1548	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1442	261399	261417	CCTGATGAGAA GAAAACAC	ASO-1549	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
1443	261399	261418	TCCTGATGAGA AGAAAACAC	ASO-1550	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyMC
1444	261400	261417	CCTGATGAGAA GAAAACA	ASO-1551	OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyMCs OxyA
1445	261400	261418	TCCTGATGAGA AGAAAACA	ASO-1552	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyA
1446	261401	261418	TCCTGATGAGA AGAAAAC	ASO-1553	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyAs OxyMC
1447	261451	261469	ATACCTTTCAC ATCTTCAT	ASO-1554	OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
1448	261451	261470	CATACCTTTC	ASO-	OxyMCs OxyAs DNAts DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAcs

71/03

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			CATCTTCAT	1555	DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs OxyAs OxyT
1449	261452	261469	ATACCTTTCAC ATCTTCA	ASO-1556	OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyA
1450	261452	261470	CATACCTTTC CATCTTCA	ASO-1557	OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAts DNAts OxyMCs OxyA
1451	261453	261469	ATACCTTTCAC ATCTTC	ASO-1558	OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
1452	261453	261470	CATACCTTTC CATCTTC	ASO-1559	OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
1453	261453	261471	TCATACCTTTC ACATCTTC	ASO-1560	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAts OxyTs OxyMC
1454	261453	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO-1561	OxyAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
1455	261454	261471	TCATACCTTTC ACATCTTC	ASO-1562	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
1456	261454	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO-1563	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNACs DNAts OxyTs OxyT
1457	261454	261473	AATCATACCTTT CACATCTTC	ASO-1564	OxyAs OxyAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
1458	261455	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO-1565	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts OxyMCs OxyT
1459	261455	261473	AATCATACCTTT CACATCTTC	ASO-1566	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts OxyMCs OxyT
1460	261455	261474	AAATCATACCT TTCACATCTTC	ASO-1567	OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyT
1461	261456	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO-1568	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1462	261456	261473	AATCATACCTTT CACATCTTC	ASO-1569	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1463	261456	261474	AAATCATACCT TTCACATCTTC	ASO-1570	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1464	261456	261475	TAAATCATACC TTTCACATCTTC	ASO-1571	OxyTs OxyAs OxyAs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1465	261457	261475	TAAATCATACC TTTCACATCTTC	ASO-1572	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
1466	261457	261476	TAAATCATACC CTTTCACATCTTC	ASO-1573	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
1467	261458	261475	TAAATCATACC	ASO-	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAAs DNACs DNACs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TTTCACA	1574	DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1468	261458	261476	TTAAATCATACTTTCACA	ASO-1575	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAts DNacs DNAas DNAts DNAas DNacs DNacs DNAts DNats DNats OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1469	261458	261477	GTAAATCATACTTTCACA	ASO-1576	OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNats DNacs DNAas DNAts DNAas DNacs DNacs DNats DNats DNats DNacs OxyAs OxyMCs OxyA
1470	261459	261475	TAAATCATACTTTCAC	ASO-1577	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNats DNacs DNAas DNats DNAas DNacs DNacs DNats DNats OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
1471	261459	261476	TTAAATCATACTTTCAC	ASO-1578	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNats DNacs DNAas DNAts DNAas DNacs DNacs DNats DNats OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
1472	261459	261477	GTAAATCATACTTTCAC	ASO-1579	OxyGs OxyTs OxyTs DNAas DNAas DNAas DNats DNacs DNAas DNAts DNAas DNacs DNacs DNats DNats OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
1473	261460	261477	GTAAATCATACTTTCACA	ASO-1580	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNats DNacs DNAas DNats DNAas DNacs DNacs DNats DNats OxyTs OxyMCs OxyA
1474	261461	261477	GTAAATCATACTTTC	ASO-1581	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNats DNacs DNAas DNats DNAas DNacs DNacs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
1475	261720	261737	TCATTATTAGTTGTCATT	ASO-1582	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyTs DNats DNAas DNats DNats DNAas DNags DNats DNats DNags DNats OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1476	261878	261894	TTGAGATGACTAAAAGT	ASO-1583	OxyTs OxyTs OxyGs OxyAs DNags DNAas DNats DNags DNAas DNacs DNats DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
1477	262307	262323	CAGATGAGGTTAATTA	ASO-1584	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNats DNags DNAas DNags DNags DNats DNats DNats DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
1478	262642	262661	AATAAAATTCTTGACACAGC	ASO-1585	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNAas DNats DNats DNacs DNats DNats DNags DNats DNacs DNAas DNacs OxyAs OxyGs OxyMC
1479	262932	262951	TATTTAAAGATTGAGTTTCT	ASO-1586	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNats DNAas DNAas DNags DNAas DNats DNats DNacs DNAas DNags DNats OxyTs OxyTs OxyMCs OxyT
1480	263205	263221	TGAATTGGAGAACTGTT	ASO-1587	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNats DNats DNags DNags DNAas DNags DNAas DNacs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
1481	263524	263541	TCAATATTA AAA GGGTTA	ASO-1588	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNats DNAas DNats DNats DNAas DNAas DNAas DNAas DNags DNags OxyGs OxyTs OxyTs OxyA
1482	263847	263863	CTTGGATGTTA GTTATA	ASO-1589	OxyMCs OxyTs OxyTs DNags DNags DNAas DNats DNags DNats DNats DNAas DNags DNats OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
1483	264041	264058	TGCAGAAGTATGTATGGG	ASO-1590	OxyTs OxyGs DNacs DNAas DNags DNAas DNAas DNags DNats DNAas DNats DNags DNats DNAas DNats OxyGs OxyGs OxyGs OxyG
1484	264416	264435	ATCTCTGACTACTTTTGCTT	ASO-1591	OxyAs DNats DNacs DNats DNacs DNats DNags DNAas DNacs DNats DNAas DNacs DNats DNats DNats DNats DNats DNags DNacs OxyTs OxyT
1485	264689	264705	ATTCATATAAA GGGTAG	ASO-1592	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAas DNats DNAas DNats DNAas DNAas DNAas DNags DNags OxyGs OxyTs OxyAs OxyG
1486	264691	264709	CAAGATTCATA	ASO-	OxyMCs OxyAs OxyAs DNags DNAas DNats DNats DNacs DNAas DNats

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TAAAGGGT	0081	DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyGs OxyGs OxyT
1487	264912	264828	AAAATGTGGTT AGAGCT	ASO-1593	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyAs OxyGs OxyMCs OxyT
1488	266049	266067	AGTGAGATACT GGAAACAG	ASO-0082	OxyGs OxyTs OxyGs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
1489	266049	266066	GTGAGATACTG GAAACAG	ASO-1584	OxyAs OxyGs OxyTs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyG
1490	266057	266074	GAGCTGAAGTG AGATACT	ASO-1595	OxyGs OxyAs OxyGs DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAas OxyMCs OxyT
1491	272888	272905	ATGAAACTGTG TTACATT	ASO-1586	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1492	272889	272906	AATGAACTGT GTTACAT	ASO-1597	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyT
1493	273186	273203	AAGAAAAGCTA TTTATAG	ASO-1598	OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyAs OxyG
1494	273436	273452	GGATAATGGAA CAGTAG	ASO-1598	OxyMCs OxyGs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyGs OxyTs OxyAs OxyG
1495	273657	273676	ATAAAGTAAAT ATATTTGG	ASO-1600	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyGs OxyG
1496	273952	273970	CTGCTGTTATG AGGAAACC	ASO-0083	OxyMCs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyMC
1497	274086	274104	GTTTTATAATAA TATGTAT	ASO-1601	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas OxyGs OxyTs OxyAs OxyT
1498	274365	274384	AATATTAATTTA ATTTTAGA	ASO-1602	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyGs OxyA
1499	274705	274724	TATTTAAATTGC ACAGGATT	ASO-1603	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyT
1500	274973	274992	TCATCTTTCTTT TCTAAATC	ASO-1604	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyMC
1501	275483	275502	ATTATAATCTTT TCTTACCT	ASO-1605	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyT
1502	275484	275502	ATTATAATCTTT TCTTACC	ASO-1606	OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1503	275895	275912	CATTGGTGAAG AGATATG	ASO-1607	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
1504	276227	276246	CTTGGTACATT ATCTTGACAG	ASO-1608	OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyG
1505	276472	276491	TACTTGTCCTTT	ASO-	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			ATCATTAG	1609	DNAIs DNAAs DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAts OxyAs OxyG
1506	276737	278753	TGTAAGGTAAA GTCTTT	ASO-1610	OxyTs OxyGs OxyTs OxyAs DNAAs DNAGs DNAGs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs DNAIs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1507	277053	277072	GTAAGATTAGA CTGTGCTAC	ASO-1611	OxyGs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNACs OxyTs OxyAs OxyMC
1508	277421	277440	ATTGTATTTCTT GATTTTAC	ASO-1612	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAIs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAIs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
1509	277611	277627	CCAGGAATAGC TTAAA	ASO-1613	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1510	277919	277936	ATCTGAATTTT GTGTAG	ASO-1614	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAIs OxyTs OxyAs OxyG
1511	278181	278200	TATTATTTCTTG TTTTAGCC	ASO-0084	OxyTs OxyAs DNAIs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs OxyMCs OxyMC
1512	278185	278203	ACATATTATTTT TTGTTTT	ASO-1615	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAAs DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
1513	278624	278643	TTTAAATGAAT GAATCCAAG	ASO-1616	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNACs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyG
1514	278626	278644	TTTTAAATGAAT GAATCCA	ASO-1617	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyA
1515	279074	279090	GATAATATAGC TTTGGC	ASO-1618	OxyGs OxyAs OxyTs OxyAs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyMC
1516	279461	278480	TTCAGTTTTCTT AGATGCAT	ASO-1619	OxyTs OxyTs DNACs DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyT
1517	279663	279679	AATGGAGTTGG TGAGCA	ASO-1620	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAGs OxyMCs OxyA
1518	280077	280093	GATAACATTTG GTCAGA	ASO-1621	OxyGs OxyAs DNAIs DNAAs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
1519	280136	280152	TCTGGAGGGAT GTAATT	ASO-1622	OxyTs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAAs OxyAs OxyTs OxyT
1520	280658	280676	TCTACCAATTA AATATTTA	ASO-1623	OxyTs OxyMCs OxyTs OxyAs DNACs DNACs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1521	280662	280679	TGCTGTAGCAA TTAAATA	ASO-1624	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNACs DNACs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
1522	281482	281499	CTATGATATGA ATGTATG	ASO-1625	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyTs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAGs OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
1523	281493	281509	TGACTTAATGC TATGAT	ASO-1626	OxyTs OxyGs OxyAs DNACs DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAAs OxyTs OxyGs OxyAs OxyT
1524	282021	282039	GTTATTATTATT	ASO-	OxyGs OxyTs OxyTs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts

75/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TTCAGGT	1627	DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs OxyGs OxyGs OxyT
1525	282239	282258	TATGTAGTTTG GGTATTTAT	ASO- 0085	OxyTs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyT
1526	282245	282261	CTTTATGTAGTT TGGGT	ASO- 1628	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyGs OxyGs OxyT
1527	282662	282681	TAAATTCACAT TTACTTT	ASO- 1629	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAAs DNAts DNAts DNACs DNAAs DNACs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1528	282946	282964	CTCCATAACAT TTACCATC	ASO- 1630	OxyMCs OxyTs OxyMCs DNACs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMC
1529	282952	282969	ATTCTCTCCAT AACATT	ASO- 1631	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts OxyTs OxyTs OxyT
1530	283532	283549	TGTTAGTTTTAT TCTCAG	ASO- 1632	OxyTs OxyGs OxyTs DNAts DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyG
1531	283823	283841	GACAATAGTAA GAATTTA	ASO- 1633	OxyGs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1532	284117	284136	TAAAGGTGTTT TTAGTTTAA	ASO- 1634	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1533	284473	284490	TCTTGTGAAA TATTGGG	ASO- 1635	OxyTs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyGs OxyGs OxyG
1534	284474	284491	TTCTTGTGAA ATATTGG	ASO- 1636	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs OxyTs OxyTs OxyGs OxyG
1535	285623	285640	TTGCAAGACTT ATTIAGG	ASO- 1637	OxyTs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyG
1536	285794	285811	TATGTTGCATT CATCTAT	ASO- 1638	OxyTs OxyAs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyT
1537	285985	286002	GCCAATTTACA AAACATA	ASO- 1638	OxyGs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts OxyAs OxyTs OxyA
1538	286389	286405	GCTCTCAGTCA TATTC	ASO- 1640	OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMC
1539	286862	286881	GTAGTTTTTAA TTTCTTTCA	ASO- 1641	OxyGs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyA
1540	286962	286979	GAGTTAATTC AAAGTGT	ASO- 1642	OxyGs OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAAs OxyGs OxyTs OxyGs OxyT
1541	287329	287348	TGCTAATCAAT TTTATATTA	ASO- 1643	OxyTs OxyGs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyA
1542	287332	287350	TCTGCTAATCA ATTTTATA	ASO- 0086	OxyTs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyA
1543	287893	287712	TTAAGAGTTGA	ASO-	OxyTs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TGACATGGA	1644	DNAts DNAGs DNAas DNACs DNAas OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
1544	287941	287960	GTATTTATAAA GATTTTCAT	ASO- 1645	OxyGs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
1545	288096	288112	GATCATTTAGA ATAAGT	ASO- 1646	OxyGs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
1546	288493	288510	TAATGTTGGGG AGAGGAA	ASO- 1647	OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAas OxyGs OxyGs OxyAs OxyA
1547	288769	288786	ACTGACTACTT AATFACT	ASO- 1648	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAas DNACs DNAts DNAas DNACs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyMCs OxyT
1548	289061	289077	AATATGTCTAG TTCTAT	ASO- 1649	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAGs DNAts DNACs DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyAs OxyT
1549	289356	289373	TTTTCAGTTGTT TAGATT	ASO- 1650	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNACs DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyTs OxyT
1550	289661	289678	TGGTTAGACAA TATATAT	ASO- 1651	OxyTs OxyGs OxyGs OxyTs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNACs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyT
1551	289937	289954	TCTTTGATAACT GTACTT	ASO- 1652	OxyTs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAas DNAas DNACs DNAts DNAGs DNAts OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
1552	290501	290520	ATTCTAAGTG CATTCTAAA	ASO- 1653	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNACs DNAts DNAas DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts DNACs OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1553	290504	290521	TATTTCTAACTG CATTGT	ASO- 1654	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAts DNAas DNAas DNACs DNAts DNAGs DNACs DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyT
1554	290896	290915	TGGAAATAATT TAAGTATAA	ASO- 1655	OxyTs OxyGs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAts OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
1555	291057	291074	ATGGCATATAG GAAATGT	ASO- 1656	OxyAs OxyTs OxyGs OxyGs DNACs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyGs OxyT
1556	291849	291865	TGAACTCTTCT AAAACC	ASO- 1657	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNACs DNAts DNACs DNAts DNAts DNACs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyMC
1557	292523	292541	CTCTCTTGCTT TTCTACAT	ASO- 1658	OxyMCs DNAts DNACs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAas DNACs OxyAs OxyT
1558	292632	292649	CTTGGTTTAAC AGATAAA	ASO- 1659	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNACs DNAas DNAGs DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1559	292673	292692	GATTTGGTTAC TATAACAAT	ASO- 0087	OxyGs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNACs DNAts DNAas DNAts DNAGs DNAas OxyMCs OxyAs OxyAs OxyT
1560	292795	292811	TGGAAGAGTAA GATAAG	ASO- 1660	OxyTs OxyGs OxyGs OxyAs DNAas DNAGs DNAGs DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyG
1561	293377	293393	TATAGTAGTCA GCCTGT	ASO- 1661	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAts DNACs DNAas DNAGs DNACs DNAts DNAts OxyGs OxyT
1562	293389	293406	TGAATCATTTG	ASO-	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAts DNACs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAGs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
			TATATAG	1662	DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyTs OxyAs OxyG
1563	293844	293860	AGTTTATAGAG TGTGAA	ASO-1663	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAts DNAGs OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
1564	294150	294166	CAGTTAGCAA TAGGTG	ASO-1664	OxyMCs DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAGs DNacs DNAas DNAas DNAts DNAas OxyGs OxyGs OxyTs OxyG
1565	294498	294513	TTACTTCATCG AGACT	ASO-1665	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNacs DNAas DNAts DNamcs DNAGs DNAas DNAGs OxyAs OxyMCs OxyT
1566	294500	294516	ATTTTACTTCAT CGAGA	ASO-1666	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNacs DNAts DNAts DNacs DNAas DNAts DNacs OxyGs OxyAs OxyGs OxyA
1567	294955	294973	TTTATTTTCTTG TATAGCC	ASO-1667	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNacs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs OxyMCs OxyMC
1568	295332	295350	AGAAGTGACAT ATGAATCA	ASO-1668	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAGs DNAts DNAGs DNAas DNacs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAGs DNAas OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
1569	295458	295477	TATTGAACTTTA TATAATTA	ASO-1669	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAas DNAas DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
1570	296319	296336	TCTTGCTTTGG TGCTAAA	ASO-1670	OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts DNAts DNamcs DNAGs DNAts DNAGs DNacs OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1571	296320	296336	TCTTGCTTTGG TGCTAA	ASO-1671	OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts DNAts DNamcs DNAGs DNAts DNAGs DNacs OxyTs OxyAs OxyA
1572	296320	296337	CTCTTGCTTTC GTGCTAA	ASO-1672	OxyMCs DNAts DNacs DNAts DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts DNAts DNamcs DNAGs DNAts DNAGs DNacs OxyTs OxyAs OxyA
1573	296323	296341	TAATCTCTTGC TTTCGTGC	ASO-1673	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAts DNacs DNAts DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts DNAts DNamcs DNAGs DNAts OxyGs OxyMC
1574	296323	296342	ATAATCTCTTG CTTCGTGC	ASO-1674	OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNacs DNAts DNacs DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts DNAts DNamcs DNAGs DNAts OxyGs OxyMC
1575	296324	296342	ATAATCTCTTG CTTCGTG	ASO-1675	OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNacs DNAts DNacs DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyG
1576	296324	296343	GATAATCTCTT GCTTCGTG	ASO-1676	OxyGs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAts DNacs DNAts DNacs DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAGs DNacs DNAts DNAts DNamcs DNAGs OxyTs OxyG
1577	297079	297098	GAAAACATTTT TTAAGCTGA	ASO-0088	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNacs DNAas DNAts DNAts DNAts DNacs DNAts DNAas DNAas DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyA
1578	297079	297097	AAAACATTTTCTT AAGCTGA	ASO-1677	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNacs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyGs OxyA
1579	297198	297216	TACAAACATAT AAAAGAGA	ASO-1678	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNacs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyGs OxyA
1580	297595	297612	CTTTCAATCAT ATTCAC	ASO-1679	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNacs DNacs DNAas DNAas DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
1581	297953	297971	AATTATAGTATT	ASO-	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			ACAGTAA	1680	DNAIs DNAAs DNACs DNAAs OxyGs OxyTs OxyAs OxyA
1582	298036	298053	TGCTTCAGTAT ATATCTT	ASO-1681	OxyTs OxyGs DNACs DNAts DNAIs DNACs DNAAs DNAGs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
1583	299320	299338	CAAAGATATTA GTGAAC TG	ASO-1682	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyG
1584	299326	299342	TAGGCAAAGAT ATTAGT	ASO-1683	OxyTs OxyAs OxyGs OxyGs DNACs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyT
1585	299788	299807	TCCTCTATAAAT ATGGTTTT	ASO-1684	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1586	299887	299905	GCTTAAATCA AATATATA	ASO-1685	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNACs DNAAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
1587	300239	300255	AAGGTAGATCA AATGGA	ASO-1686	OxyAs OxyAs OxyGs OxyGs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNACs DNAs DNAAs DNAs OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
1588	300543	300560	AAGGTTAAGA GAGGAAG	ASO-1687	OxyAs OxyAs OxyGs OxyGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAGs DNAs DNAGs OxyGs OxyAs OxyAs OxyG
1589	300788	300816	TATTGTGTTAA GTTTATT	ASO-1688	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
1590	300801	300819	TATTATTGTGTT TAAGTTT	ASO-1688	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
1591	301617	301636	TTTTGTTGTTTC ATGTGTAA	ASO-1689	OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyTs OxyAs OxyA
1592	301676	301694	AGATTTTTCTGT AAAAGAA	ASO-1690	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1593	301775	301793	GAATAAATGTA CCATTTTC	ASO-1691	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNACs DNACs DNAs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
1594	301776	301795	AGGAATAAATG TACCATTTT	ASO-1692	OxyAs OxyGs OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNACs DNACs DNAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
1595	301777	301795	AGGAATAAATG TACCATTT	ASO-1693	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNACs DNACs OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
1596	301777	301796	TAGGAATAAAT GTACCATTT	ASO-1694	OxyTs OxyAs OxyGs OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNACs DNACs DNAs OxyTs OxyTs OxyT
1597	301778	301795	AGGAATAAATG TACCATT	ASO-1695	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNACs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1598	301778	301796	TAGGAATAAAT GTACCATT	ASO-1696	OxyTs OxyAs OxyGs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNACs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1599	301778	301797	TTAGGAATAAA TGTACCATT	ASO-1697	OxyTs OxyTs OxyAs OxyGs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNACs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1600	301779	301796	TAGGAATAAAT	ASO-	OxyTs OxyAs OxyGs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GTACCAT	1898	DNAGs DNAts DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyT
1601	301779	301797	TTAGGAATAAA TGTACCAT	ASO-1699	OxyTs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyT
1602	301779	301798	ATTAGGAATAA ATGTACCAT	ASO-1700	OxyAs OxyTs OxyTs DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyT
1603	301780	301797	TTAGGAATAAA TGTACCA	ASO-1701	OxyTs OxyTs OxyAs OxyGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAts OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
1604	301780	301798	ATTAGGAATAA ATGTACCA	ASO-1702	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAts OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
1605	301780	301799	AATTAGGAATA AATGTACCA	ASO-1703	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAts OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
1606	301781	301798	ATTAGGAATAA ATGTACC	ASO-1704	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAGs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1607	301781	301799	AATTAGGAATA AATGTACC	ASO-1705	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1608	301788	301807	TGTTATTAATTT AGGAATAA	ASO-1706	OxyTs OxyGs OxyTs OxyTs DNAAs DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
1609	301793	301810	GCATGTTATTA AATTAGG	ASO-1707	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyG
1610	302323	302340	TATATTATACAT TAAC TG	ASO-1708	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyTs OxyG
1611	302378	302396	TTATATATAGTT TTATGAA	ASO-1709	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
1612	302987	303005	TCATTAGGTGT AAGGAAA	ASO-1710	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
1613	303219	303237	GTTTATTTGTTT GTAATG	ASO-1711	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
1614	303388	303407	CTGAAATAGGT TAAATATT	ASO-1712	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
1615	303883	303900	ATATCAAGTTT CAGGTAT	ASO-1713	OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyAs OxyT
1616	304085	304101	GCTGGAGAGAT ATATTT	ASO-1714	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyT
1617	304347	304366	AGCTGAAAGAG AAAAACATG	ASO-1715	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyTs OxyG
1618	304348	304366	AGCTGAAAGAG AAAAACAT	ASO-1716	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
1619	304348	304367	AAGCTGAAAGA	ASO-	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GAAAAACAT	1717	DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
1620	304374	304392	TGGATTGGTTT ATTGCTTT	ASO-1718	OxyTs OxyGs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAgs DNacs OxyTs OxyTs OxyT
1621	304458	304474	CATGTA CTGTG TGAGCC	ASO-1719	OxyMCs OxyAs DNAts DNAgs DNAts DNAas DNacs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs OxyMCs OxyMC
1622	304459	304475	CCATGTACTGT GTGAGC	ASO-1720	OxyMCs DNacs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNacs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas OxyGs OxyMC
1623	304584	304600	TATTTACTTGAT GGGTA	ASO-1721	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs OxyGs OxyGs OxyTs OxyA
1624	304584	304601	ATATTTACTTGA TGGGT	ASO-1722	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNacs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAgs OxyGs OxyTs OxyA
1625	304584	304602	AATATTTACTTG ATGGGTA	ASO-1723	OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs OxyGs OxyGs OxyTs OxyA
1626	304585	304602	AATATTTACTTG ATGGGT	ASO-1724	OxyAs OxyAs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyGs OxyGs OxyGs OxyT
1627	304648	304665	AACAATGGAAT AAGTAGA	ASO-1725	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAgs OxyTs OxyAs OxyGs OxyA
1628	304966	304984	CTCCTGATAAT ATATTGGC	ASO-1726	OxyMCs OxyTs OxyMCs DNacs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAgs OxyGs OxyMC
1629	305086	305082	TAGAGTGGTGA GGTGAG	ASO-1727	OxyTs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
1630	305517	305534	CCTATTTCAAT TATTCC	ASO-1728	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNacs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyMC
1631	305595	305613	AAGAGATCAAC AGTGGACC	ASO-0090	OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNacs DNAas DNAas DNacs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs OxyAs OxyMCs OxyMC
1632	305842	305859	TTGGGAATAAA TTTCAGC	ASO-1729	OxyTs OxyTs OxyGs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMC
1633	305982	305998	TACTGTATGAA TGTAAC	ASO-1730	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAgs OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
1634	306082	306098	AGAAGCCCCAT TTAAGC	ASO-1731	OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAgs DNacs DNacs DNacs DNacs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas OxyGs OxyMC
1635	306087	306104	ATTAAGAGAAB CCCCATT	ASO-1732	OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNacs DNacs DNacs DNacs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1636	306087	306105	TATTAAGAGAA GCCCCATT	ASO-1733	OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNacs DNacs DNacs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1637	306088	306104	ATTAAGAGAAG CCCCAT	ASO-1734	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNacs DNacs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyT
1638	306088	306105	TATTAAGAGAA	ASO-	OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas

81/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			GCCCCAT	1735	DNAas DNAgs DNacs DNacs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyT
1639	306088	306106	CTATTAAGAGA AGCCCCAT	ASO- 1736	OxyMCs DNAts DNAas DNAIs DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNacs DNacs DNacs OxyMCs OxyAs OxyT
1640	306089	306105	TATTAAGAGAA GCCCA	ASO- 1737	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNacs DNacs OxyMCs OxyMCs OxyA
1641	306089	306106	CTATTAAGAGA AGCCCCA	ASO- 1738	OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNacs DNacs OxyMCs OxyMCs OxyA
1642	306090	306106	CTATTAAGAGA AGCCCC	ASO- 1738	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNacs DNacs OxyMCs OxyMC
1643	306090	306107	CCTATTAAGAG AAGCCCC	ASO- 1740	OxyMCs DNacs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNacs DNacs OxyMCs OxyMC
1644	306091	306107	CCTATTAAGAG AAGCCC	ASO- 1741	OxyMCs DNacs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs OxyMCs OxyMCs OxyMC
1645	306091	306108	GCCTATTAAGA GAAGCCC	ASO- 1742	OxyGs DNacs DNacs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAGs DNacs OxyMCs OxyMC
1646	306092	306108	GCCTATTAAGA GAAGCC	ASO- 1743	OxyGs DNacs DNacs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas OxyAs OxyGs OxyMCs OxyMC
1647	306109	306126	CATTTGGAATA CAGGGTG	ASO- 1744	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAas DNacs DNAas DNAGs DNAGs OxyGs OxyTs OxyG
1648	306110	306126	CATTTGGAATA CAGGGT	ASO- 1745	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAas DNacs DNAas DNAGs OxyGs OxyGs OxyT
1649	306471	306488	ATTTACTTTTGA TGTGAA	ASO- 1746	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAGs OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
1650	306687	306704	TTTAAATTTTCA GCTTGAC	ASO- 1747	OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNacs DNAas DNAGs DNacs DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyMC
1651	306870	306887	ATTTGTTAAAA GCTCTGA	ASO- 1748	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAas DNAGs DNacs DNAts OxyMCs OxyTs OxyGs OxyA
1652	307270	307287	TATGTATAAGA GATGTTT	ASO- 1749	OxyTs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAts OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
1653	307498	307515	ATGCACTCAGA AACATGC	ASO- 1750	OxyAs DNAts DNAGs DNacs DNAas DNacs DNAts DNacs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNacs OxyAs OxyTs OxyGs OxyMC
1654	307499	307517	TCATGCACTCA GAAACATG	ASO- 1751	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAGs DNacs DNAas DNacs DNAts DNacs DNAas DNAGs DNAs DNAs DNAs DNacs OxyAs OxyTs OxyG
1655	307500	307517	TCATGCACTCA GAAACAT	ASO- 1752	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAGs DNacs DNAas DNacs DNAts DNAts DNacs DNAas DNAGs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyT
1656	307500	307518	TTCATGCACTC AGAAACAT	ASO- 1753	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAGs DNacs DNAas DNacs DNAts DNacs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNacs OxyAs OxyT
1657	307584	307600	GTTGAAGTGTA	ASO-	OxyGs OxyTs OxyTs OxyGs DNAas DNAas DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAas

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			TCCCAT	1773	DNAts DNACs DNACs OxyMCs OxyAs OxyT
1677	309473	309490	TAACCTTAAAT ATATCA	ASO-1774	OxyTs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
1678	309473	309491	TAACTCTTAAA TATATCA	ASO-1775	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNACs DNAts DNACs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
1679	309473	309492	ATTAACCTTAA ATATATCA	ASO-1776	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNACs DNAts DNACs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyA
1680	309474	309492	ATTAACCTTAA ATATATC	ASO-1777	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNACs DNAts DNACs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs OxyMC
1681	309474	309493	TATTAACCTTAA AATATATC	ASO-1778	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNACs DNAts DNACs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs OxyMC
1682	309476	309494	TTATTAACCTT AAATATA	ASO-1779	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAs DNACs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
1683	309476	309495	TTTATTAACCT TAAATATA	ASO-1780	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNACs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
1684	309482	309500	ACAAATTTATTA ACTCTTA	ASO-1781	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyA
1685	309482	309501	CACAAATTTATT AACTCTTA	ASO-1782	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyA
1686	309483	309501	CACAAATTTATT AACTCTT	ASO-1783	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
1687	309483	309502	TCACAAATTTAT TAACTCTT	ASO-1784	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
1688	309484	309501	CACAAATTTATT AACTCT	ASO-1785	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyT
1689	309484	309502	TCACAAATTTAT TAACTCT	ASO-1786	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyT
1690	309484	309503	ATCACAAATTTA TTAACTCT	ASO-1787	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNACs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyT
1691	309485	309502	TCACAAATTTAT TAACTC	ASO-1788	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyMC
1692	309485	309503	ATCACAAATTTA TTAACTC	ASO-1789	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNACs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyMC
1693	309485	309504	AATCACAAATTT ATTAACCTC	ASO-1790	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAs DNACs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyMC
1694	309489	309508	CAGAAATCAC AATTTATTA	ASO-1791	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNACs DNAs DNACs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyA
1695	309490	309509	GCAGAAATCAC	ASO-	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAts DNACs DNAs

84/103

ФИГ. 1А (продолж.)

SEQ ID No.	Нач. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
			AAATTTATT	1792	DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyT
1696	309491	309510	AGCAGAAATCA CAAATTTAT	ASO-0091	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyT
1697	309491	309509	GCAGAAATCAC AAATTTAT	ASO-0092	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyT
1698	309492	309511	CAGCAGAAATC ACAAATTTA	ASO-0093	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1699	309492	309510	AGCAGAAATCA CAAATTTA	ASO-1793	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1700	309493	309511	CAGCAGAAATC ACAAATTT	ASO-1794	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyT
1701	309493	309512	TCAGCAGAAAT CACAAATTT	ASO-1795	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyTs OxyT
1702	309494	309512	TCAGCAGAAAT CACAAATT	ASO-1796	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
1703	309494	309513	GTCAGCAGAAA TCACAAATT	ASO-1797	OxyGs OxyTs OxyMCs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
1704	309495	309513	GTCAGCAGAAA TCACAAAT	ASO-1798	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
1705	309495	309514	TGTCAGCAGAA ATCACAAAT	ASO-1799	OxyTs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
1706	309496	309513	GTCAGCAGAAA TCACAAA	ASO-1800	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
1707	309496	309514	TGTCAGCAGAA ATCACAAA	ASO-1801	OxyTs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyAs OxyA
1708	309497	309514	TGTCAGCAGAA ATCACAA	ASO-1802	OxyTs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts OxyAs OxyA
1709	310121	310138	GAGAGGTAAT ACAATCT	ASO-1803	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyMCs OxyT
1710	310122	310140	AGGAGAGGTAA ATACAATC	ASO-0094	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAGs DNAas DNAGs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyMC
1711	310224	310241	TAGGAATGCAA TGATGAA	ASO-1804	OxyTs OxyAs OxyGs OxyGs DNAas DNAas DNAts DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyA
1712	310486	310503	ATCATTCTAGT CACTCTG	ASO-1805	OxyAs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyTs OxyG
1713	310832	310849	GTGTCATCTAT GTTTACC	ASO-1806	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAts DNAts DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAGs DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyT

ФИГ. 1В

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
225	56869	56886	119837	119854	--	--	TAAAAAGTGG TAGATTCC	ASO-0293	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMC
226	56869	56887	119837	119855	--	--	TAAAAAGTG GTAGATTCC	ASO-0295	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMC
265	69183	69202	69439	69458	--	--	ATATTCATACA TACATATTC	ASO-0333	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNACs DNAas DNAts DNAas DNACs DNAas DNAts DNAas DNACs DNAas DNAts OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
287	76153	76170	77746	77763	--	--	AGAGAATGAA AGTCTACA	ASO-0354	OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAts DNACs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
288	76153	76171	77746	77764	--	--	CAGAGAATGA AAGTCTACA	ASO-0356	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNACs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
289	76153	76172	77746	77765	--	--	CCAGAGAATG AAAGTCTACA	ASO-0358	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNACs DNAts DNAas OxyMCs OxyA
290	76154	76171	77747	77764	--	--	CAGAGAATGA AAGTCTAC	ASO-0360	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNACs OxyTs OxyAs OxyMC
291	76154	76172	77747	77765	--	--	CCAGAGAATG AAAGTCTAC	ASO-0362	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNACs OxyTs OxyAs OxyMC
292	76154	76173	77747	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTCTAC	ASO-0364	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNACs DNAts OxyAs OxyMC

ФИГ. 1В (продолж.)

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
293	76155	76172	77748	77765	--	--	CCAGAGAATG AAAGTCTA	ASO-0366	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAs OxyMCs OxyTs OxyA
294	76155	76173	77748	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTCTA	ASO-0368	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAs DNAs OxyTs OxyA
295	76155	76174	77748	77767	--	--	AACCAGAGAA TGAAAGTCTA	ASO-0370	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAGs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyA
296	76156	76173	77749	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTCT	ASO-0372	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs DNAs OxyMCs OxyT
297	76156	76174	77749	77767	--	--	AACCAGAGAA TGAAAGTCT	ASO-0374	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAas DNAGs OxyTs OxyMCs OxyT
298	76157	76173	77750	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTC	ASO-0376	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas DNAas OxyGs OxyTs OxyMC
299	76157	76174	77750	77767	--	--	AACCAGAGAA TGAAAGTC	ASO-0378	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyTs OxyMC
300	76157	76175	77750	77768	--	--	GAACCAGAGA ATGAAAGTC	ASO-0380	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas DNAas OxyAs OxyGs OxyTs OxyMC
301	76158	76175	77751	77768	--	--	GAACCAGAGA ATGAAAGT	ASO-0382	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
302	76159	76178	77752	77771	--	--	ATGGAACCAG AGAATGAAAG	ASO-0384	OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAs DNAas DNAGs DNAas DNAGs DNAas DNAas DNAs DNAGs OxyAs OxyAs

87/103

ФИГ. 1В (продолж.)

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
									OxyAs OxyG
303	76160	76178	77753	77771	--	--	ATGGAACCCAG AGAATGAAA	ASO-0386	OxyAs OxyTs OxyGs OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNacs DNAas DNags DNAas DNags DNAas DNAas DNats DNags OxyAs OxyAs OxyA
385	102012	102028	103215	103231	--	--	AATGTAACCTG TTGAGT	ASO-0463	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNags DNats DNats OxyGs OxyAs OxyGs OxyT
386	102012	102029	103215	103232	--	--	AAATGTAACCT GTTGAGT	ASO-0465	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags DNats DNats OxyGs OxyAs OxyGs OxyT
387	102012	102030	103215	103233	--	--	GAAATGTAACCT TGTTGAGT	ASO-0467	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNats DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags DNats DNats OxyGs OxyAs OxyGs OxyT
388	102012	102031	103215	103234	--	--	AGAAATGTAA CTTGTTGAGT	ASO-0469	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNats DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags DNats DNats OxyAs OxyGs OxyT
389	102013	102029	103216	103232	--	--	AAATGTAACCT GTTGAG	ASO-0471	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags DNats OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
390	102013	102030	103216	103233	--	--	GAAATGTAACCT TGTTGAG	ASO-0473	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNats DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags DNats DNats OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
391	102013	102031	103216	103234	--	--	AGAAATGTAA CTTGTTGAG	ASO-0475	OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNats DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags DNats OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
392	102013	102032	103216	103235	--	--	TAGAAATGTAA CTTGTTGAG	ASO-0477	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNats DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags DNats DNats OxyGs OxyAs OxyG
393	102014	102031	103217	103234	--	--	AGAAATGTAA CTTGTTGA	ASO-0479	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAas DNats DNags DNats DNAas DNAas DNacs DNats DNats DNags OxyTs OxyTs OxyGs OxyA
394	102014	102032	103217	103235	--	--	TAGAAATGTAA	ASO-	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNAas

ФИГ. 1В (продолж.)

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
							CTTGTTGA	0481	DNAIs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAIs DNAIs DNAgs DNAts OxyTs OxyGs OxyA
395	102014	102033	103217	103236	--	--	CTAGAAATGTA ACTTGTTGA	ASO-0483	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyTs OxyGs OxyA
396	102015	102032	103218	103235	--	--	TAGAAATGTAA CTTGTTG	ASO-0485	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAIs DNAts OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
397	102015	102033	103218	103236	--	--	CTAGAAATGTA ACTTGTTG	ASO-0487	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAIs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyTs OxyG
398	102015	102034	103218	103237	--	--	CCTAGAAATG TAACTTGTG	ASO-0489	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
399	102016	102033	103219	103236	--	--	CTAGAAATGTA ACTTGTT	ASO-0491	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
400	102016	102034	103219	103237	--	--	CCTAGAAATG TAACTTGT	ASO-0493	OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyT
401	102016	102035	103219	103238	--	--	ACCTAGAAAT GTA ACTTGT	ASO-0495	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyT
402	102017	102034	103220	103237	--	--	CCTAGAAATG TAACTTGT	ASO-0497	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyGs OxyT
403	102017	102035	103220	103238	--	--	ACCTAGAAAT GTA ACTTGT	ASO-0499	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyTs OxyGs OxyT

ФИГ. 1В (продолж.)

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
404	102017	102036	103220	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCTGT	ASO-0501	OxyMCs OxyAs DNacs DNacs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts DNAas DNAas DNacs DNAts OxyTs OxyGs OxyT
405	102018	102035	103221	103238	--	--	ACCTAGAAAT GTAACCTG	ASO-0503	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAas DNags DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts DNAas DNAas OxyMCs OxyTs OxyTs OxyG
406	102018	102036	103221	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCTG	ASO-0505	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts DNAas DNAas DNacs OxyTs OxyTs OxyG
407	102018	102037	103221	103240	--	--	ACACCTAGAA ATGTAACCTG	ASO-0507	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNacs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts DNAas DNAas DNacs OxyTs OxyTs OxyG
408	102019	102036	103222	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCTT	ASO-0509	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
409	102019	102037	103222	103240	--	--	ACACCTAGAA ATGTAACCTT	ASO-0511	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNacs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
410	102020	102036	103223	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCT	ASO-0513	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts OxyAs OxyAs OxyMCs OxyT
411	102020	102037	103223	103240	--	--	ACACCTAGAA ATGTAACCT	ASO-0515	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNacs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas DNAas DNAts DNags DNAts OxyAs OxyAs OxyMCs OxyT
412	102024	102041	103227	103244	--	--	CTATACACCTA GAAATGT	ASO-0517	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
413	102024	102042	103227	103245	--	--	ACTATACACCT AGAAATGT	ASO-0519	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs DNAts DNAas DNags DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyGs

ФИГ. 1В (продолж.)

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
									OxyT
414	102024	102043	103227	103246	--	--	TACTATACACC-TAGAAATGT	ASO-0521	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyT
415	102025	102043	103228	103246	--	--	TACTATACACC-TAGAAATG	ASO-0523	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
416	102026	102043	103229	103246	--	--	TACTATACACC-TAGAAAT	ASO-0525	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyT
417	102026	102044	103229	103247	--	--	CTACTATACAC-CTAGAAAT	ASO-0527	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
418	102026	102045	103229	103248	--	--	CCTACTATACA-CCTAGAAAT	ASO-0529	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNacs DNAts DNAs DNAts DNAs DNacs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyT
419	102027	102044	103230	103247	--	--	CTACTATACAC-CTAGAAA	ASO-0531	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyA
420	102027	102045	103230	103248	--	--	CCTACTATACA-CCTAGAAA	ASO-0533	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNacs DNAts DNAas DNAts DNAs DNacs DNAas DNacs DNacs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyA
421	102027	102046	103230	103249	--	--	TCCTACTATAC-ACCTAGAAA	ASO-0535	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAas DNacs DNAts DNAas DNAts DNAs DNacs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyA
422	102028	102047	103231	103250	--	--	TTCCCTACTATA-CACCTAGAA	ASO-0537	OxyTs OxyTs OxyMCs DNacs DNAts DNAas DNacs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyA
423	102029	102046	103232	103249	--	--	TCCTACTATAC	ASO-	OxyTs OxyMCs DNacs DNAts DNAas DNacs

ФИГ. 1В (продолж.)

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
							CTATACA	0561	DNAIs DNACs DNACs DNAts DNAAs DNACs DNAts DNAAs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
435	102035	102053	103238	103256	--	--	GTTTTGTTCTACTATACA	ASO-0563	OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNACs DNACs DNAts DNAAs DNACs DNAts DNAGs DNAts DNAAs OxyMCs OxyA
512	131977	131994	135062	135079	--	--	TGGAGATTTAGGATTTG	ASO-0635	OxyTs OxyGs OxyGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
513	131977	131995	135062	135080	--	--	GTGGAGATTTAGGATTTG	ASO-0637	OxyGs OxyTs OxyGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs OxyTs OxyTs OxyG
514	131977	131996	135062	135081	--	--	AGTGGAGATTAGGATTTG	ASO-0639	OxyAs OxyGs OxyTs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAts OxyTs OxyG
515	131978	131996	135063	135081	--	--	AGTGGAGATTAGGATTT	ASO-0641	OxyAs OxyGs OxyTs OxyGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAAs OxyTs OxyT
516	131978	131997	135063	135082	--	--	CAGTGGAGATTTAGGATTT	ASO-0643	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts OxyAs OxyTs OxyT
517	131979	131997	135064	135082	--	--	CAGTGGAGATTTAGGATAT	ASO-0645	OxyMCs OxyAs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyAs OxyT
518	131979	131998	135064	135083	--	--	TCAGTGGAGATTTAGGATAT	ASO-0647	OxyTs OxyMCs DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs OxyTs OxyAs OxyT
519	131980	131997	135065	135082	--	--	CAGTGGAGATTTAGGATA	ASO-0649	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyA
520	131980	131998	135065	135083	--	--	TCAGTGGAGATTTAGGATA	ASO-	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAts DNAGs

ФИГ. 1В (продолж.)

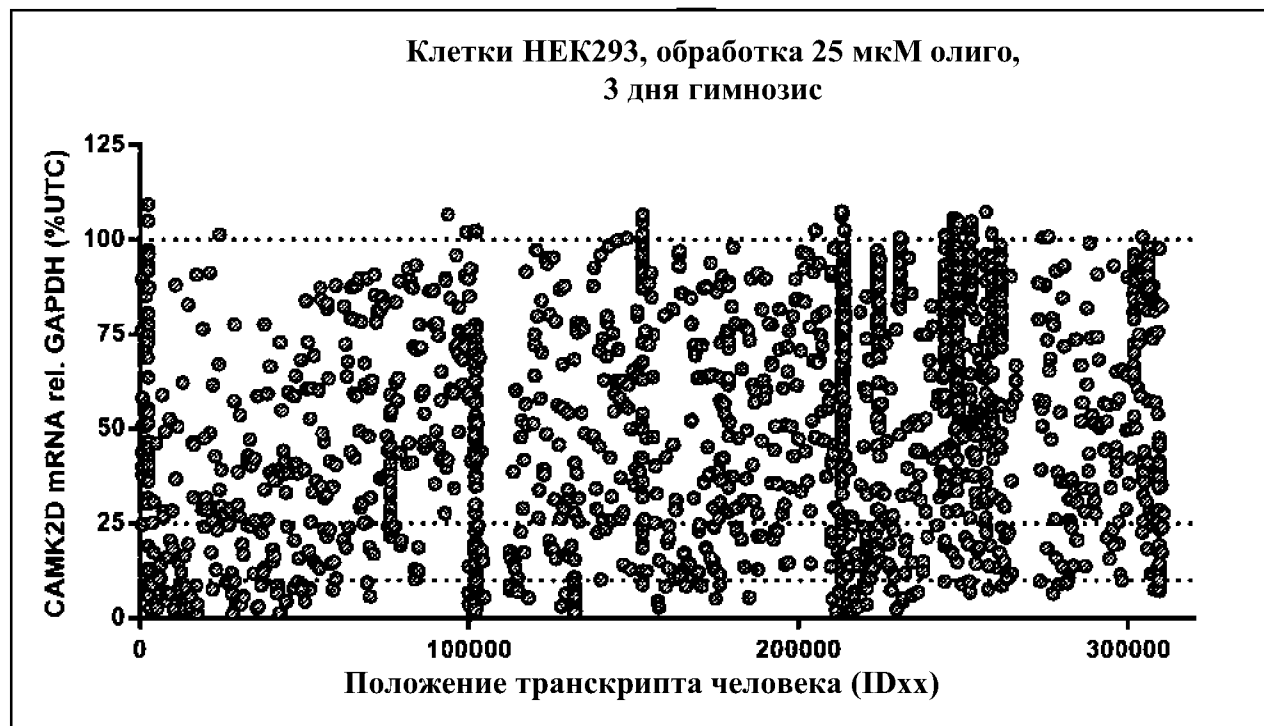
SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
							TTTAGGATA	0851	DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs OxyTs OxyA
521	131981	131997	135066	135082	--	--	CAGTGGAGAT TTAGGAT	ASO-0653	OxyMCs OxyAs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs OxyGs OxyGs OxyAs OxyT
522	131981	131998	135066	135083	--	--	TCAGTGGAGA TTTAGGAT	ASO-0655	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAGs OxyAs OxyT
523	132017	132034	135100	135117	--	--	TGTATAATTC CAATGTT	ASO-0657	OxyTs OxyGs OxyTs OxyAs DNAts DNAAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
524	132017	132035	135100	135118	--	--	ATGTATAATTC ACAATGTT	ASO-0659	OxyAs OxyTs OxyGs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
525	132017	132036	135100	135119	--	--	GATGTATAATT CACAATGTT	ASO-0661	OxyGs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
526	132018	132036	135101	135119	--	--	GATGTATAATT CACAATGT	ASO-0663	OxyGs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyT
527	132019	132036	135102	135119	--	--	GATGTATAATT CACAATG	ASO-0665	OxyGs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
694	176158	176177	176250	176269	176267	176286	TATAGTATAGA TTAGTATAT	ASO-0823	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAGs DNAts DNAs DNAts DNAAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAts OxyAs OxyTs OxyAs OxyT
695	176159	176178	176250	176269	--	--	GTATAGTATAG ATTAGTATA	ASO-0826	OxyGs OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAGs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAts OxyAs OxyTs OxyA
696	176160	176178	176267	176286	--	--	GTATAGTATAG ATTAGTAT	ASO-0828	OxyGs OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAGs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAs

94/103

ФИГ. 1В (продолж.)

SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No	ASO с химической структурой
									DNAts DNAts DNAas DNAGs OxyTs OxyAs OxyT
697	176160	176179	176268	176287	--	--	AGTATAGTATA GATTAGTAT	ASO-0830	OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAas OxyGs OxyTs OxyAs OxyT
698	176161	176178	176269	176287	--	--	GTATAGTATAG ATTAGTA	ASO-0832	OxyGs OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyTs OxyA
699	176161	176179	176269	176288	--	--	AGTATAGTATA GATTAGTA	ASO-0834	OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyTs OxyA
700	176162	176178	176270	176287	--	--	GTATAGTATAG ATTAGT	ASO-0836	OxyGs OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts OxyTs OxyAs OxyGs OxyT
701	176162	176179	176270	176288	--	--	AGTATAGTATA GATTAGT	ASO-0838	OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAas DNAts OxyTs OxyAs OxyGs OxyT
702	176163	176179	176271	176287	--	--	AGTATAGTATA GATTAG	ASO-0840	OxyAs OxyGs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAGs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAGs DNAas OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
996	221987	222003	235946	235962	--	--	GATGATGAGT TTAAGGG	ASO-1111	OxyGs OxyAs OxyTs DNAGs DNAas DNAts DNAGs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAas OxyAs OxyGs OxyGs OxyG

ФИГ. 2



ФИГ. 3

SEQ ID No.	Начал. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	DES No.	ASO с конструкцией	ASO No.
24	2566	2583	DES-0002	GATaattttggcagCATA	ASO-0002
25	2566	2584	DES-0003	TGATaattttggcagcATA	ASO-0003
27	2567	2584	DES-0005	TGATaattttggcagCAT	ASO-0005
55	3576	3593	DES-0135	ATTTgcaataaataTGGA	ASO-0135
61	5256	5274	DES-0141	GATTtatttcagtaTTTG	ASO-0141
63	6204	6221	DES-0143	ACTTtatataatttGACA	ASO-0143
71	8068	8085	DES-0150	TTTCtttaaatcaaTACT	ASO-0150
75	9246	9263	DES-0154	TGTAtagtgagataTTTT	ASO-0154
79	10665	10684	DES-0158	GAAAttcaaattatccAGAA	ASO-0158
84	12135	12154	DES-0162	AGAAaataactgaattaTACA	ASO-0162
85	12329	12346	DES-0163	GTAGaatggatcaaAATT	ASO-0163
92	14390	14407	DES-0170	ATCTtagtttgggTTTTG	ASO-0170
102	17218	17235	DES-0179	ACAGtttatagataAAGA	ASO-0179
105	17708	17725	DES-0182	AGTCattaattcttTATC	ASO-0182
114	21808	21826	DES-0190	TCCTttgtatttcttgAAT	ASO-0190
128	26381	26397	DES-0203	GAGATcaataaagTATA	ASO-0203
130	28249	28265	DES-0208	AGATatagttactTAAC	ASO-0208
138	29430	29446	DES-0212	AATAttattgggtGAGC	ASO-0212
158	35743	35762	DES-0231	TACatattatattactcCTC	ASO-0231

ФИГ. 3 (продолж.)

SEQ ID No.	Начал. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	DES No.	ASO с конструкцией	ASO No.
161	37100	37119	DES-0234	ATTTagcacatacattTAAC	ASO-0234
178	41742	41758	DES-0249	CACAaatcatttagTCTA	ASO-0249
180	42531	42548	DES-0251	TTCAtattatgctgTTTT	ASO-0251
186	44345	44361	DES-0257	AAAGtgagtgtaAGGT	ASO-0257
190	46568	46586	DES-0261	TGTttctaggttcatTTT	ASO-0261
195	47770	47788	DES-0265	TAATtatcatgtatTCAG	ASO-0265
200	49272	49289	DES-0270	GAAAtctggaataCTTT	ASO-0270
202	50024	50041	DES-0272	CATTaaatatacttGTTC	ASO-0272
234	58780	58796	DES-0304	GTTGagaatacagATTG	ASO-0304
264	69068	69086	DES-0332	ATACattttacattaTTCT	ASO-0332
327	84562	84581	DES-0409	TTTgtttcaccattttaTAC	ASO-0409
387	102012	102030	DES-0467	GAAAtgtaactgttGAGT	ASO-0467
390	102013	102030	DES-0473	GAAAtgtaactgtTGAG	ASO-0473
396	102015	102032	DES-0485	TAGAaatgtaacttGTTG	ASO-0485
441	103690	103708	DES-0570	AAATcgttctttacaTGAA	ASO-0570
446	104608	104625	DES-0574	ATTAttatgggttTTGT	ASO-0574
457	114694	114710	DES-0583	TAGAttataaggATTG	ASO-0583
463	116502	116519	DES-0589	TTTatgaagttctgTGG	ASO-0589
467	117904	117921	DES-0593	GTCTtatattacatCAA	ASO-0593
513	131977	131995	DES-0637	GTGgagatttaggataTTG	ASO-0637

ФИГ. 3 (продолж.)

SEQ ID No.	Начал. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	DES No.	ASO с конструкцией	ASO No.
516	131978	131997	DES-0643	CAGtggagatttaggatATT	ASO-0643
519	131980	131997	DES-0649	CAGtggagatttaggATA	ASO-0649
523	132017	132034	DES-0657	TGTAtaattcacaTGTT	ASO-0657
524	132017	132035	DES-0659	ATGTataattcacaTGTT	ASO-0659
636	157447	157465	DES-0769	TTTAtaatctcattTACT	ASO-0769
640	159834	159851	DES-0773	ACACtatttagttCTTT	ASO-0773
657	165142	165160	DES-0788	ATTtattgagtacaggCAG	ASO-0788
659	166220	166239	DES-0790	ATGgtctattaaatgCAA	ASO-0790
700	176162	176178	DES-0836	GTATagtatagatTAGT	ASO-0836
740	184958	184975	DES-0874	TTGTttagtattcaTTTC	ASO-0874
822	209852	209868	DES-0951	TGccactatgtcttCAA	ASO-0951
827	210416	210435	DES-0956	TTAgatattcattgtcAGT	ASO-0956
832	211327	211344	DES-0960	TTTTaattcaaccAGTA	ASO-0960
965	216411	216429	DES-1081	TTTAactttactataTTGG	ASO-1081
981	220916	220933	DES-1096	CAACAaccatttatAGCA	ASO-1096
982	220916	220934	DES-1097	TCAacaaccatttataGCA	ASO-1097
983	220917	220934	DES-1098	TCAACAaccatttatAGC	ASO-1098
984	220917	220935	DES-1099	GTCaacaaccatttataGC	ASO-1099
986	220918	220935	DES-1101	GTCACAaccatttaTAG	ASO-1101
989	220919	220936	DES-1104	TGTCaacaaccatttaTA	ASO-1104

ФИГ. 3 (продолж.)

SEQ ID No.	Начал. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	DES No.	ASO с конструкцией	ASO No.
1015	223970	223987	DES-1131	TCAAtgtttccaaaCAAT	ASO-1131
1065	227969	227987	DES-1179	ATTAtctattatgttGTTT	ASO-1179
1071	229629	229646	DES-1185	TCTTtctattaccATTC	ASO-1185
1155	244274	244291	DES-1266	GTAGaatatagagaATGA	ASO-1266
1247	248053	248069	DES-1357	TCaagcagtctacaGTC	ASO-1357
1249	248054	248070	DES-1359	TTCaagcagtctacAGT	ASO-1359
1326	251988	252004	DES-1435	CAGTtggtttattGGA	ASO-1435
1359	253080	253097	DES-1468	ATTAattaattcccAAGA	ASO-1468
1363	253647	253664	DES-1472	CtttctgaattgaCCAG	ASO-1472
1371	253676	253691	DES-1480	ATCAAtcgaacacTCG	ASO-1480
1387	256887	256904	DES-1495	TtgtgtttatctGTGG	ASO-1495
1389	256888	256905	DES-1497	CttgtgtttatcTG TG	ASO-1497
1390	256889	256906	DES-1498	GCttgtgtttatctGT	ASO-1498
1409	258296	258315	DES-1517	TAAtcactataattgaGGC	ASO-1517
1415	258714	258732	DES-1523	GCAAaagaccttattctTG	ASO-1523
1420	258716	258732	DES-1528	GCAAaagaccttatTCT	ASO-1528
1429	258966	258982	DES-1537	TCaggggttggaTTAC	ASO-1537
1475	261720	261737	DES-1582	TCATtattagttgtCATT	ASO-1582
1508	277421	277440	DES-1612	ATTGtattcttgattTTAC	ASO-1612
1524	282021	282039	DES-1627	GTTattattatttcaGGT	ASO-1627

ФИГ. 3 (продолж.)

SEQ ID No.	Начал. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	DES No.	ASO с конструкцией	ASO No.
1530	283532	283549	DES-1632	TGTtagttttattctCAG	ASO-1632
1659	308035	308052	DES-1756	GatgtgaatttttcCAGT	ASO-1756
1662	308896	308912	DES-1759	AGGactgtgaattaCTA	ASO-1759
1663	309052	309069	DES-1760	ATCagaaaagcttcAACC	ASO-1760
1676	309428	309444	DES-1773	TATatacagtgccCAT	ASO-1773
1685	309482	309501	DES-1782	CACAaatttattaactCTTA	ASO-1782
1686	309483	309501	DES-1783	CACAaatttattaacTCTT	ASO-1783
1687	309483	309502	DES-1784	TCACaaatttattaacTCTT	ASO-1784
1688	309484	309501	DES-1785	CACAaatttattaaCTCT	ASO-1785
1690	309484	309503	DES-1787	ATCAcaaatttattaaCTCT	ASO-1787

ФИГ. 4

ASO_NO	Единиц. измер., 25 мкМ НЕК293, мРНК, %UTC	Единиц. измер., 500 нМ чел. iPSC-СМ, мРНК, %UTC
ASO-0003	12.99	
ASO-0005	12.40	
ASO-0190	17.39	
ASO-0231	2.69	12.27
ASO-0261	7.88	43.24
ASO-0409	18.68	
ASO-0589	17.40	
ASO-0637	4.23	17.48
ASO-0643	10.78	
ASO-0649	8.04	
ASO-0788	13.01	
ASO-0790	11.02	
ASO-0956	5.12	15.39
ASO-1359	14.79	19.47
ASO-1435	6.76	12.42
ASO-1517	19.20	
ASO-1627	10.31	
ASO-1632	13.79	
ASO-1759	12.88	
ASO-1773	12.70	

ФИГ. 5

ASO_NO	СAMK2D/GAPDH (% КОНТР)
ASO-0002	82
ASO-1104	56
ASO-1099	87
ASO-1096	69
ASO-1101	65
ASO-1097	77
ASO-1098	77
ASO-0951	75
ASO-1528	81
ASO-1756	76
ASO-1784	70
ASO-1472	83
ASO-1787	69
ASO-1760	71
ASO-1783	59
ASO-1782	74
ASO-1497	70
ASO-1498	67
ASO-1785	66
ASO-1523	73
ASO-1468	70
ASO-1357	88
ASO-1537	78
ASO-1495	70
ASO-1480	70