

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ 3 ГРУППЫ И ПОДСЕМЕЙСТВА ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 1 (NR1H3)

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Печень играет критическую роль в метаболизме липидов. Патологические изменения нормального метаболизма липидов в печени ассоциированы с развитием различных заболеваний или нарушений печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и ее последующее прогрессирование в неалкогольный стеатогепатит (NASH) и, потенциально, другие патологические изменения печени поздней стадии.

NAFLD является одним из наиболее распространенных заболеваний печени, распространенность которого повышается во всем мире (Loomba R., & Sanyal A.J. *NAT. REV. GASTROENTEROL HEPATOL.* (2013); 10(11): 686—90). NAFLD представляет собой заболевание печени, характеризующееся спектром клинической и патологической степени тяжести от простого стеатоза до неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и печеночной недостаточности (Bessone F, et al., *CELL MOL. LIFE SCI.* (2019); 76(1): 99—128). NAFLD характеризуется наличием жира в печени в отсутствие значительного употребления алкоголя и других причин накопления жира в печени, таких как лекарственные препараты, голодание и вирусное заболевание (Chalasani, N., et al., *HEPATOLOGY (Baltimore, Md.)*, (2012); 55(6): 2005—23). Кроме того, по мере прогрессирования заболевания у пациентов с NASH также повышается риск развития внепеченочных осложнений, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (CVD), которые являются одной из наиболее частых причин смерти в этой популяции пациентов (Patil R, et al., *WORLD J. GASTROINTEST. PATHOPHYSIOL.* (2017);8(2): 51—8). Патологические изменения метаболизма липидов в печени, которые приводят к NAFLD, также способствуют прогрессированию атерогенной дислипидемии, при которой триглицериды (TG), холестерин и липопротеиновые частицы, содержащиеся в плазме крови при повышенном уровне, инфильтрируют артериальную стенку и впоследствии образуют атеросклеротические бляшки (Loomba R & Sanyal AJ *NAT. REV. GASTROENTEROL.*

HEPATOL. (2013); 10(11): 686—90). Таким образом, существует значительная медицинская потребность в разработке средств терапии NAFLD, модифицирующего заболевание.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение частично основано на открытии олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов для RNAi), которые снижают экспрессию *NR1H3* (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, представитель 3) в печени. В частности, были идентифицированы целевые последовательности в mRNA *NR1H3* и получены олигонуклеотиды, которые связываются с этими целевыми последовательностями и подавляют экспрессию mRNA *NR1H3*. Как продемонстрировано в данном документе, олигонуклеотиды подавляли экспрессию *NR1H3* мыши, обезьяны и/или человека в печени. Не ограничиваясь теорией, олигонуклеотиды, описанные в данном документе, пригодны для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3* (например, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или системной красной волчанки).

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид для RNAi содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3*, где участок комплементарности выбран из SEQ ID NO: 786, 787, 1537 и 813, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид для RNAi содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3*, где участок комплементарности выбран из SEQ ID NO: 1509, 1510, 1409 и 1511, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi (i) длина смысловой нити составляет от 15 до 50 или от 18 до 36 нуклеотидов, необязательно 36 нуклеотидов; необязательно (ii) длина антисмысловой нити составляет от 15 до 30 нуклеотидов, необязательно 22 нуклеотида, и необязательно (iii) длина дуплексного участка составляет по меньшей мере 19 нуклеотидов или по меньшей мере 20 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, необязательно по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов, необязательно 20 смежных нуклеотидов, и при этом необязательно участок комплементарности является полностью комплементарным целевой последовательности mRNA в нуклеотидных положениях 2—8 антисмысловой нити или положениях 2—11 антисмысловой нити при нумерации нуклеотидов в направлении 5'—3'.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, обозначенную как S1-L-S2, где (i) S1 комплементарен S2, где необязательно длина каждого из S1 и S2 составляет 1—10 нуклеотидов и они характеризуются одинаковой длиной, где необязательно длина каждого из S1 и S2 составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, где дополнительно необязательно длина S1 и S2 составляет 6 нуклеотидов, и (ii) L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где необязательно L представляет собой трипетлю или тетрапетлю, где необязательно тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3', где необязательно структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1121). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид для RNAi содержит структуру, представляющую собой тетрапетлю с разрывом, или предусматривает разрыв между 3'-концом смысловой нити и 5'-концом антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi антисмысловая нить содержит выступающую последовательность длиной один или более нуклеотидов на 3'-конце, где необязательно выступ содержит пуриновые нуклеотиды, где необязательно длина выступающей последовательности составляет 2 нуклеотида, где необязательно выступ выбран из AA, GG, AG и GA, где необязательно выступ представляет собой GG.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi (i) олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, где необязательно модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию, где необязательно (a) 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты, где необязательно модификация выбрана из 2'-фтора и 2'-О-метила, где необязательно все нуклеотиды олигонуклеотида модифицированы, где модификация представляет собой 2'-фтор и 2'-О-метил; (b) приблизительно 10—15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию; (c) приблизительно 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию; (d) приблизительно 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов олигонуклеотида содержат 2'-фтор-

модификацию; (e) смысловая нить содержит 36 нуклеотидов в положениях 1—36 в направлении 5'—3', где положения 8—11 содержат 2'-фтор-модификацию; (f) антисмысловая нить содержит 22 нуклеотида в положениях 1—22 в направлении 5'—3', и где положения 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 содержат 2'-фтор-модификацию, и/или (g) остальные нуклеотиды содержат 2'-О-метил-модификацию, и/или (ii) олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь, где необязательно по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь, где необязательно (a) антисмысловая нить содержит фосфоротиоатную связь (i) между положениями 1 и 2 и между положениями 2 и 3, или (ii) между положениями 1 и 2, между положениями 2 и 3 и между положениями 3 и 4, где положения пронумерованы как 1—4 в направлении 5'—3', и/или (b) длина антисмысловой нити составляет 22 нуклеотида, и где антисмысловая нить содержит фосфоротиоатную связь между положениями 20 и 21 и между положениями 21 и 22, где положения пронумерованы как 1—22 в направлении 5'—3', и/или (iii) антисмысловая нить содержит фосфорилированный нуклеотид на 5'-конце, где фосфорилированный нуклеотид выбран из уридина и аденозина, где необязательно фосфорилированный нуклеотид представляет собой уридин, и/или (iv) 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит фосфатный аналог, где необязательно фосфатный аналог представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, где необязательно фосфатный аналог представляет собой 4'-фосфатный аналог, предусматривающий 5'-метоксифосфонат-4'-окси, и/или (v) по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или более нацеливающими лигандами, где необязательно (a) каждый нацеливающий лиганд содержит углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид; (b) структура стебель-петля содержит один или более нацеливающих лигандов, конъюгированных с одним или более нуклеотидами структуры стебель-петля; (c) один или более нацеливающих лигандов конъюгированы с одним или более нуклеотидами петли, где необязательно петля содержит 4 нуклеотида, пронумерованные как 1—4 в направлении 5'—3', где каждый из нуклеотидов в положениях 2, 3 и 4 содержит один или более нацеливающих лигандов, где нацеливающие лиганды являются одинаковыми или различными; (d) каждый нацеливающий лиганд содержит фрагмент из N-ацетилгалактозамина (GalNAc), где

необязательно фрагмент GalNAc представляет собой моновалентный фрагмент GalNAc, бивалентный фрагмент GalNAc, тривалентный фрагмент GalNAc или тетравалентный фрагмент GalNAc, и/или (е) каждый из до 4 нуклеотидов L структуры стебель-петля конъюгирован с моновалентным фрагментом GalNAc.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi нацеливающий лиганд содержит по меньшей мере один фрагмент GalNAc и нацеливается на клетки печени человека (например, гепатоциты человека).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi (i) смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 769—856, SEQ ID NO: 1519—1552, SEQ ID NO: 1409, 1509—1511 или SEQ ID NO: 945—1032, необязательно нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: SEQ ID NO: 786, 787, 813 и 1537, и необязательно (ii) антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 857—944 или SEQ ID NO: 1033—1120, необязательно нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 874, 875, 901 и 929.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;

- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;

- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;

- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 945 и 1033 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 946 и 1034 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 947 и 1035 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 948 и 1036 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 949 и 1037 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 950 и 1038 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 951 и 1039 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 952 и 1040 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 953 и 1041 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 954 и 1042 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 955 и 1043 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 956 и 1044 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 957 и 1045 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 958 и 1046 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 959 и 1047 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 960 и 1048 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 961 и 1049 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 962 и 1050 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 963 и 1051 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 964 и 1052 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 965 и 1053 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 966 и 1054 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 967 и 1055 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 968 и 1056 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 969 и 1057 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 970 и 1058 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 971 и 1059 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 972 и 1060 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 973 и 1061 соответственно;

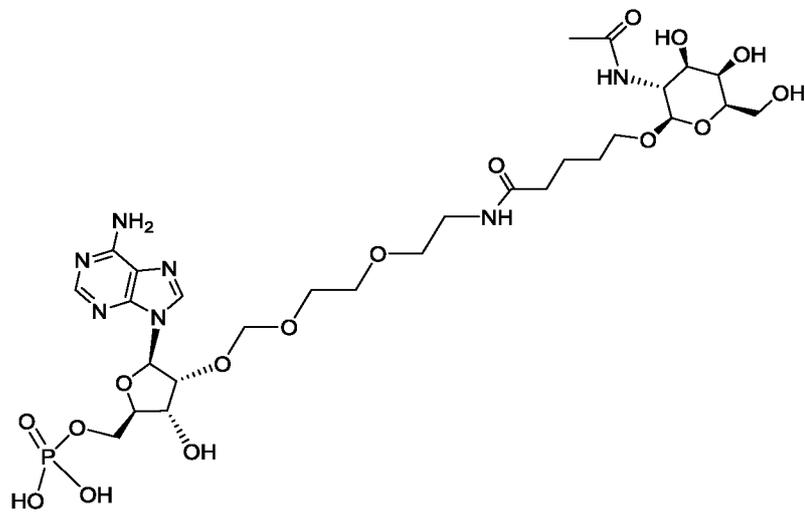
- (dd) SEQ ID NO: 974 и 1062 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 975 и 1063 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 976 и 1064 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 977 и 1065 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 978 и 1066 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 979 и 1067 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 980 и 1068 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 981 и 1069 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 982 и 1070 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 983 и 1071 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 984 и 1072 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 985 и 1073 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 986 и 1074 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 987 и 1075 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 988 и 1076 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 989 и 1077 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 990 и 1078 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 991 и 1079 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 992 и 1080 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 993 и 1081 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 994 и 1082 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 995 и 1083 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 996 и 1084 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 997 и 1085 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 998 и 1086 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 999 и 1087 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 1000 и 1088 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 1001 и 1089 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 1002 и 1090 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 1003 и 1091 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 1004 и 1092 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 1005 и 1093 соответственно;

- (jjj) SEQ ID NO: 1006 и 1094 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 1007 и 1095 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 1008 и 1096 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 1009 и 1097 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 1010 и 1098 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 1011 и 1099 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 1012 и 1100 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 1013 и 1101 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 1014 и 1102 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 1015 и 1103 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 1016 и 1104 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1017 и 1105 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 1018 и 1106 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 1019 и 1107 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 1020 и 1108 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 1021 и 1109 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 1022 и 1110 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 1023 и 1111 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 1024 и 1112 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 1025 и 1113 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 1026 и 1114 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 1027 и 1115 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 1028 и 1116 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 1029 и 1117 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 1030 и 1118 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 1031 и 1119 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 1032 и 1120 соответственно.

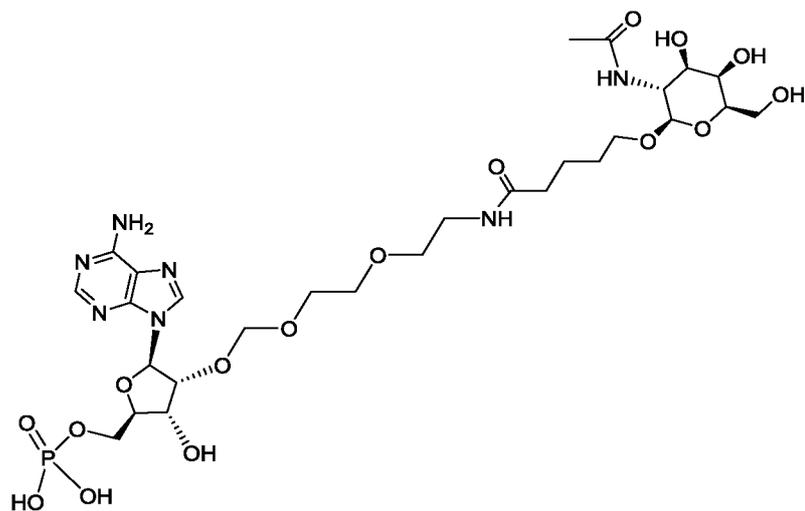
В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi:

(i) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mCs-mU-mC-mA-mA-mG-mG-fA-fU-fU-fU-mC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 963), и при этом антисмысловая нить содержит

последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fUs-fAs-fU-fA-mA-fC-mU-mG-fA-mA-mA-mU-fC-mC-mU-mU-mG-mA-mGs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1051), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой хим. формулу 5

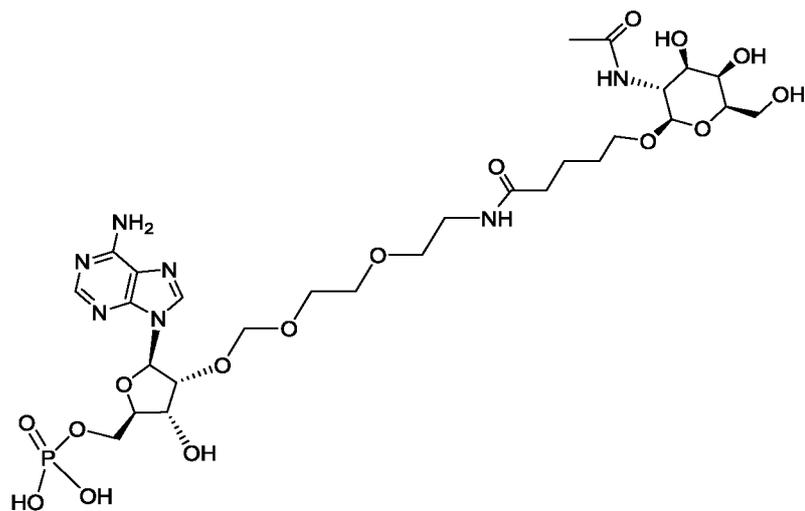


(ii) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mUs-mC-mA-mA-mG-mG-mA-fU-fU-fU-fC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 964), и при этом антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fUs-fUs-fA-fU-mA-fA-mC-mU-fG-mA-mA-mA-fU-mC-mC-mU-mU-mG-mAs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1052), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой хим. формулу 5



;

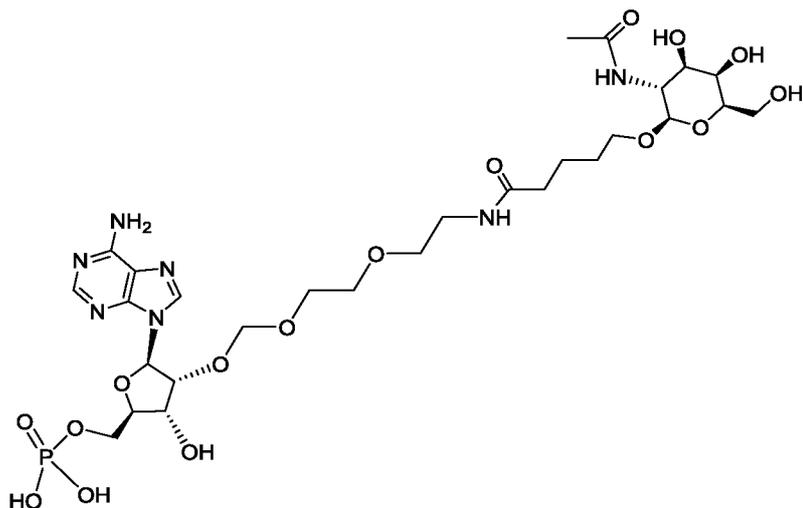
(iii) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mG-mC-mA-mG-mC-mG-fU-fC-fC-fA-mC-mU-mC-mA-mG-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1006), и при этом антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fGs-fCs-fU-fC-mU-fG-mA-mG-fU-mG-mG-mA-fC-mG-mC-mU-mG-mC-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1094), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой хим. формулу 5



, или

(iv) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mU-mG-mU-mG-mC-mA-fC-fG-fA-fA-mU-mG-mA-mC-mU-mG-mU-mU-mA-mG-

mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1018), и при этом антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fAs-fAs-fC-fA-mG-fU-mC-mA-fU-mU-mC-mG-fU-mG-mC-mA-mC-mA-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1106), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфотиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой хим. формулу 5



где необязательно олигонуклеотид представляет собой субстрат эндонуклеазы Dicer.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид для RNAi в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или вспомогательное вещество.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий олигонуклеотид для RNAi в соответствии с настоящим изобретением, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению субъекту с заболеванием, нарушением или состоянием, ассоциированным с экспрессией *NR1H3*, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или системной красной волчанки.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение олигонуклеотида для RNAi в соответствии с настоящим изобретением или

фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или системной красной волчанки, необязательно для применения в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1А** представлено изображение олигонуклеотида, содержащего структуру, представляющую собой тетрапетлю с разрывом.

На **фиг. 1В** представлен график, демонстрирующий процент (%) оставшейся mRNA *NR1H3* человека в печени мышей, экзогенно экспрессирующих *NR1H3* человека (модель гидродинамической инъекции), после обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3*. Через три дня после введения дозы мышам путем гидродинамической инъекции (HDI) вводили конструкцию mRNA *NR1H3* человека. Через 18 часов собирали образцы печени и измеряли уровни mRNA *NR1H3* человека и мыши. Экзоны указывают место на mRNA, на которое нацеливается конструкция. Конструкции, протестированные на **фиг. 1В**, отбирали по результатам скрининга, описанного в **примере 2**. Белые стрелки указывают на потенциальные конструкции для исследований на приматах, отличных от человека (NHP).

На **фиг. 2** представлен график, демонстрирующий процент (%) оставшейся mRNA *NR1H3* человека или мыши в печени мышей, экзогенно экспрессирующих *NR1H3* человека (модель гидродинамической инъекции), после обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3*, сконструированными на основе последовательностей, идентифицированных с использованием алгоритма, описанного в **примере 2**. Мышам подкожно вводили дозу указанной конструкции *NR1H3*-GalNAc, составляющую 2 мг/кг. Через три дня после введения дозы мышам путем гидродинамической инъекции (HDI) вводили конструкцию mRNA *NR1H3* человека. Через 18 часов собирали образцы печени и измеряли уровни mRNA *NR1H3* человека и мыши. Экзоны указывают место на mRNA, на которое нацеливается конструкция.

Эталонные конструкции (*NR1H3-769* и *NR1H3-1469*) отбирали на основании предварительного скрининга последовательностей, проведенного в *Dicer*na.

На **фиг. 3** представлен график, демонстрирующий процент (%) оставшейся mRNA *NR1H3* человека в печени мышей, экзогенно экспрессирующих *NR1H3* человека (модель HDI), после обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3*. Конструкции, протестированные на **фиг. 3**, представляют собой повторный анализ для проверки конструкций, протестированных на **фиг. 2**. Белые стрелки указывают на потенциальные конструкции для исследований на приматах, отличных от человека.

На **фиг. 4** представлен график, демонстрирующий процент (%) оставшейся mRNA *NR1H3* человека в печени мышей, экзогенно экспрессирующих *NR1H3* человека (модель HDI), после обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3*. Конструкции, протестированные на **фиг. 1B** и **фиг. 2**, проверяли и проверку повторяли в двух анализах (эксперимент 1 и эксперимент 2) с использованием одних и тех же способов. Белые стрелки указывают на потенциальные конструкции для исследований на приматах, отличных от человека.

На **фиг. 5** представлено схематическое изображение, демонстрирующее схему введения доз и сбор образцов для обработки приматов, отличных от человека, GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3*. Дозы, составляющие 1 мг/кг или 4 мг/кг, вводят один раз в 4 недели в течение четырех месяцев (Q4Wx4). Показаны сроки проведения биопсии печени и сбора крови.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

X-рецепторы печени α (*LXR α* ; кодируемый *геном NR1H3*) и β (*LXR β* ; кодируемый *геном NR1H2*) представляют собой ядерные рецепторы, функция которых заключается в регуляции гомеостаза липидов и холестерина, а также воспаления (Venkateswaran, A., et al., PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A., (2000); 97: 12097—102). *LXR α* экспрессируется на высоком уровне в органах, связанных с метаболизмом липидов, таких как печень, тонкий кишечник, почка, селезенка, надпочечник и жировая ткань, тогда как экспрессия *LXR β* распространена

повсеместно. Гипотеза о специфическом подавлении LXR α в гепатоцитах для лечения дислипидемии, связанной с NASH, подтверждается несколькими клиническими и доклиническими наблюдениями. Активация LXR α повышает уровень TG в плазме крови и печени, а также LDLc в плазме крови, как было продемонстрировано на субъектах-людях, которых лечили агонистом LXR, дозозависимым образом (Kirchgessner, T.G., et al., CELL METAB, (2016); 24(2): 223—33). В соответствии с этим наблюдением делеция LXR α в печени у мышей снижает содержание жира в печени и уровень триглицеридов в плазме крови. (J. CLIN. INVEST. (2012); 122(5): 1688—99).

Кроме того, экспрессия LXR α в печени значительно повышена в биоптатах печени пациентов с NAFLD и NASH (Ahn, S.B., et al. DIG. DIS. SCI. (2014);59: 2975—82). Однако желательно избегать подавления LXR α в макрофагах, поскольку активация LXR α повышает обратный транспорт холестерина (RCT), что предотвращает атеросклероз (CURR. OPIN. INVESTIG. DRUGS. (2003);4(9): 1053—8). В совокупности и без ограничения теорией, антагонизм/подавление LXR α , особенно в гепатоцитах (например, с помощью олигонуклеотидов для RNAi, нацеливающих на NR1H3), снижает липогенез *de novo* с одновременным сохранением функции LXR α в макрофагах и звездчатых клетках вследствие их положительных ролей в предотвращении воспаления и фиброза соответственно, что представляет собой многообещающий подход к лечению NAFLD и/или NASH. (Higuchi, N., et al., HEPATOL. RES. (2008);38: 1122—29) (Repa, J. J., Mangelsdorf, D. J. ANNU. REV. CELL DEV. BIOL. (2000);16: 459—81). Этот подход может быть наилучшим образом реализован путем специфического и целенаправленного снижения экспрессии NR1H3 в печени, в то время как другие органы, ткани или клетки, экспрессирующие NR1H3, остаются по существу незатронутыми. В этом смысле настоящее изобретение может обеспечить улучшенный метод лечения, учитывая его специфическое нацеливание на продуцирование mRNA в печени.

Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi), которые снижают экспрессию NR1H3 в печени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, предназначены для лечения заболеваний, ассоциированных с экспрессией NR1H3 в печени, например, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита

(NASH). В некоторых отношениях настоящее изобретение предусматривает способы лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*, путем снижения экспрессии *NR1H3* в клетках (например, клетках печени) или в органах (например, печени).

Ингибиторы экспрессии *NR1H3* на основе олигонуклеотидов

Целевые последовательности NR1H3

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), нацеливается на целевую последовательность, содержащую mRNA *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, нацеливается на целевую последовательность в пределах последовательности mRNA *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, соответствует целевой последовательности в пределах последовательности mRNA *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть, фрагмент или нить (*например*, антисмысловая нить или направляющая нить двухнитевого (ds) олигонуклеотида для RNAi) связывается или отжигается с целевой последовательностью, содержащей mRNA *NR1H3*, тем самым подавляя экспрессию *NR1H3*.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид нацеливается на целевую последовательность *NR1H3* для подавления экспрессии *NR1H3 in vivo*. В некоторых вариантах осуществления величина или степень подавления экспрессии *NR1H3* олигонуклеотидом, нацеливающимся на целевую последовательность *NR1H3*, коррелирует с эффективностью олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления величина или степень подавления экспрессии *NR1H3* олигонуклеотидом, нацеливающимся на целевую последовательность *NR1H3*, коррелирует с величиной или степенью терапевтической пользы у субъекта или пациента с заболеванием, нарушением или состоянием, ассоциированным с экспрессией *NR1H3*, которого лечили данным олигонуклеотидом.

Посредством изучения нуклеотидной последовательности mRNA, кодирующих *NR1H3*, включая mRNA множества различных видов (*например*, человека, яванского

макака, мыши и крысы; см., например, пример 2), а также в результате тестирования *in vitro* и *in vivo* (см., например, примеры 2—5), было обнаружено, что определенные нуклеотидные последовательности mRNA *NR1H3* более предрасположены, чем другие, к подавлению на основе олигонуклеотидов и, таким образом, полезны в качестве целевых последовательностей для олигонуклеотидов, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида (например, олигонуклеотида для RNAi), описанного в данном документе, содержит целевую последовательность *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления часть или участок смысловой нити олигонуклеотида, описанного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), содержит целевую последовательность *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления целевая последовательность *NR1H3* содержит последовательность под любым из SEQ ID NO: 1—384 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления целевая последовательность *NR1H3* может состоять из одной из последовательностей, представленных под SEQ ID NO: 92, 285 и/или 354.

Последовательности, нацеливающиеся на NR1H3

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), содержат участки комплементарности mRNA *NR1H3* (например, в пределах целевой последовательности mRNA *NR1H3*) для целей нацеливания на mRNA *NR1H3* в клетках и подавления и/или снижения экспрессии *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, содержат последовательность, нацеливающуюся на *NR1H3* (например, антисмысловую нить или направляющую нить олигонуклеотида для dsRNAi), содержащую участок комплементарности, который связывается или отжигается с целевой последовательностью *NR1H3* посредством комплементарного спаривания оснований (согласно Уотсону-Крику). Нацеливающая последовательность или участок комплементарности обычно имеет подходящие длину и содержание оснований, чтобы обеспечить связывание или отжиг олигонуклеотида (или его нити) с mRNA *NR1H3* для целей подавления и/или снижения экспрессии *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка

комплементарности составляет по меньшей мере приблизительно 12, по меньшей мере приблизительно 13, по меньшей мере приблизительно 14, по меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 16, по меньшей мере приблизительно 17, по меньшей мере приблизительно 18, по меньшей мере приблизительно 19, по меньшей мере приблизительно 20, по меньшей мере приблизительно 21, по меньшей мере приблизительно 22, по меньшей мере приблизительно 23, по меньшей мере приблизительно 24, по меньшей мере приблизительно 25, по меньшей мере приблизительно 26, по меньшей мере приблизительно 27, по меньшей мере приблизительно 28, по меньшей мере приблизительно 29 или по меньшей мере приблизительно 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет от приблизительно 12 до приблизительно 30 (например, 12—30, 12—22, 15—25, 17—21, 18—27, 19—27 или 15—30) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет приблизительно 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 21 нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 23 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 24 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит целевую последовательность или участок комплементарности, комплементарный последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит

целевую последовательность или участок комплементарности, комплементарный последовательности под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, и длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит целевую последовательность или участок комплементарности, комплементарный последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384, и длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит целевую последовательность или участок комплементарности, комплементарный последовательности под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, и длина нацеливающей последовательности или участка комплементарности составляет 19 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности (например, антисмысловую нить или направляющую нить двухнитевого олигонуклеотида), которые полностью комплементарны целевой последовательности *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности частично комплементарны целевой последовательности *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые полностью комплементарны целевой последовательности *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые частично комплементарны целевой последовательности *NR1H3*.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые полностью комплементарны последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые полностью комплементарны последовательности под любым из SEQ ID NO: 1125—1511. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые полностью

комплементарны последовательности, представленной под SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 или 1511. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые частично комплементарны последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые частично комплементарны последовательности под любым из SEQ ID NO: 1125—1511. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые частично комплементарны последовательности, представленной под SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 или 1511.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей mRNA *NR1H3*, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет от приблизительно 12 до приблизительно 30 нуклеотидов (например, длина составляет 12—30, 12—28, 12—26, 12—24, 12—20, 12—18, 12—16, 14—22, 16—20, 18—20 или 18—19 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей mRNA *NR1H3*, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей mRNA *NR1H3*, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей mRNA *NR1H3*, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 20 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, где необязательно длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 или 1511, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1125—1511. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384 и охватывают полную длину антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под SEQ ID NO: 1—384 и охватывают часть полной длины антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов

под SEQ ID NO: 1125—1511 и охватывают часть полной длины антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под SEQ ID NO: 1125—1511 и охватывают часть полной длины антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит участок комплементарности (например, в антисмысловой нити dsRNA), который по меньшей мере частично (например, полностью) комплементарен непрерывному отрезку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1—19 или 1—20, из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит участок комплементарности (например, в антисмысловой нити dsRNA), который по меньшей мере частично (например, полностью) комплементарен непрерывному отрезку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1—19 или 1—20, из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1125—1511.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с одной или более ошибками спаривания оснований (п. о.) с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности могут предусматривать до приблизительно 1, до приблизительно 2, до приблизительно 3, до приблизительно 4, до приблизительно 5 и т. д. ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*, при условии, что сохраняется способность нацеливающей последовательности или участка комплементарности связываться или отжигаться с mRNA *NR1H3* в подходящих условиях гибридизации и/или способность олигонуклеотида подавлять экспрессию *NR1H3*. В качестве альтернативы нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*, при условии, что сохраняется способность нацеливающей последовательности или участка комплементарности связываться или

отжигаться с mRNA *NR1H3* в подходящих условиях гибридизации и/или способность олигонуклеотида подавлять экспрессию *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 1 ошибкой спаривания с соответствующей целевой последовательностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 2 ошибками спаривания с соответствующей целевой последовательностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 3 ошибками спаривания с соответствующей целевой последовательностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 4 ошибками спаривания с соответствующей целевой последовательностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 5 ошибками спаривания с соответствующей целевой последовательностью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с более чем одной ошибкой спаривания (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибками спаривания) с соответствующей целевой последовательностью, где по меньшей мере 2 (например, все) ошибки спаривания расположены последовательно (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибок спаривания подряд), или где ошибки спаривания разбросаны по всей нацеливающей последовательности или участку комплементарности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с более чем одной ошибкой спаривания (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибками спаривания) с соответствующей целевой последовательностью, где по меньшей мере 2 (например, все) ошибки спаривания расположены последовательно (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибок спаривания подряд), или где по меньшей мере одна или более пар оснований с правильным спариванием расположены между ошибками спаривания, или имеет место комбинация вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности

нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать до приблизительно 1, до приблизительно 2, до приблизительно 3, до приблизительно 4, до приблизительно 5 и т. д. ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать до приблизительно 1, до приблизительно 2, до приблизительно 3, до приблизительно 4, до приблизительно 5 и т. д. ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 или 1511, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать до приблизительно 1, до приблизительно 2, до приблизительно 3, до приблизительно 4, до приблизительно 5 и т. д. ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной

последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 или 1511, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 ошибок спаривания с соответствующей целевой последовательностью *NR1H3*.

Типы олигонуклеотидов

Для нацеливания на *NR1H3* в способах, предусмотренных в данном документе, можно использовать различные типы и/или структуры олигонуклеотидов, включая без ограничения олигонуклеотиды для RNAi, антисмысловые олигонуклеотиды (ASO), miRNA и т. п. Любой из типов олигонуклеотидов, описанных в данном документе или где-либо еще, рассматривается для применения в качестве каркаса для включения нацеливающей последовательности *NR1H3*, предусмотренной в данном документе, для целей подавления экспрессии *NR1H3*.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, подавляют экспрессию *NR1H3* посредством вовлечения путей РНК-интерференции (RNAi) выше или ниже относительно участия эндонуклеазы Dicer. Например, были разработаны олигонуклеотиды для RNAi, каждая нить которых имеет размеры приблизительно 19—25 нуклеотидов, с по меньшей мере одним 3'-выступом из 1—5 нуклеотидов (см., например, патент США № 8372968). Также были разработаны более длинные олигонуклеотиды, которые процессируются эндонуклеазой Dicer с получением активных продуктов для RNAi (см., например, патент США № 8883996). Дальнейшая работа позволила получить удлинённые dsRNA, где по меньшей мере один конец по меньшей мере одной нити удлинён за пределы дуплексного нацеливающего участка, в том числе структуры, в которых одна из нитей содержит термодинамически стабилизирующую тетрапетлевую структуру (см., например, патенты США №№ 8513207 и 8927705, а также публикацию международной заявки на патент № WO 2010/033225). Такие структуры могут содержать однонитевые (ss) удлинения (с одной или обеих сторон молекулы), а также двухнитевые (ds) удлинения.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, вовлекаются в путь RNAi ниже относительно участия эндонуклеазы Dicer (например, расщепления эндонуклеазой Dicer). В некоторых

вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном документе, представляют собой субстраты эндонуклеазы Dicer. В некоторых вариантах осуществления при эндогенном процессинге эндонуклеазой Dicer образуются двухнитевые нуклеиновые кислоты длиной 19—23 нуклеотида, способные снижать экспрессию *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит выступ (например, длиной 1, 2 или 3 нуклеотида) на 3'-конце смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, siRNA) содержит направляющую нить длиной 21 нуклеотид, которая является антисмысловой по отношению к целевой РНК, и комплементарную сопровождающую нить, при этом обе нити отжигаются с образованием дуплекса длиной 19 п. о. и 2-нуклеотидных выступов на одном или обоих 3'-концах. Также доступны более длинные конструкции олигонуклеотидов, включая олигонуклеотиды, содержащие направляющую нить из 23 нуклеотидов и сопровождающую нить из 21 нуклеотида, где на правой стороне молекулы имеется тупой конец (3'-конец сопровождающей нити/5'-конец направляющей нити) и двухнуклеотидный 3'-выступ направляющей нити на левой стороне молекулы (5'-конец сопровождающей нити/3'-конец направляющей нити). В таких молекулах имеется дуплексный участок длиной 21 п. о. См., например, патенты США №№ 9012138; 9012621 и 9193753.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, содержат смысловую и антисмысловую нити, длина каждой из которых находится в диапазоне от приблизительно 17 до 36 (например, 17—36, 20—25 или 21—23) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном документе, содержат антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов и смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую и антисмысловую нити, длина каждой из которых находится в диапазоне приблизительно 19—22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити имеют одинаковую длину. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую и антисмысловую нити таким

образом, что имеется 3'-выступ либо на смысловой нити, либо на антисмысловой нити, либо на обеих из смысловой и антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления для олигонуклеотидов, которые содержат смысловую и антисмысловую нити, длина обеих из которых находится в диапазоне приблизительно 21—23 нуклеотида, длина 3'-выступа смысловой, антисмысловой или обеих из смысловой и антисмысловой нитей составляет 1 или 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит направляющую нить из 22 нуклеотидов и сопровождающую нить из 20 нуклеотидов, где на правой стороне молекулы имеется тупой конец (3'-конец сопровождающей нити/5'-конец направляющей нити) и 2-нуклеотидный 3'-выступ направляющей нити на левой стороне молекулы (5'-конец сопровождающей нити/3'-конец направляющей нити). В таких молекулах имеется дуплексный участок длиной 20 п. о.

Другие конструкции олигонуклеотидов для применения с композициями и способами, предусмотренными в данном документе, включают 16-мерные siRNA (см., например, NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY. Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006), shRNA (например, содержащие «стебли» длиной 19 п. о. или короче; см., например, Moore *et al.* METHODS MOL. BIOL. (2010);629: 141—158), siRNA с тупым концом (например, длиной 19 п. о.; см., например, Kraunack & Baker RNA (2006);12: 163—176), асимметричные siRNA (aiRNA; см., например, Sun *et al.* NAT. BIOTECHNOL. (2008);26: 1379—1382), асимметричные короткие дуплексные siRNA (см., например, Chang *et al.* MOL. THER. (2009);17: 725—32), вилочные siRNA (см., например, Hoshino FEBS LETT. (2004);557: 193—198), ss siRNA (Elsner NAT. BIOTECHNOL. (2012);30: 1063), гантелеобразные кольцевые siRNA (см., например, Abe *et al.* J. AM. CHEM. SOC. (2007);129: 15108—09) и малые внутренне сегментированные интерферирующие РНК (siRNA; см., например, Bramsen *et al.* NUCLEIC ACIDS RES. (2007);35: 5886—97). Дополнительными неограничивающими примерами олигонуклеотидных структур, которые можно использовать в некоторых вариантах осуществления для снижения или подавления экспрессии *NR1H3*, являются микроРНК (miRNA), короткая шпилечная РНК (shRNA) и короткая siRNA (см., например, Hamilton *et al.* EMBO J. (2002);21: 4671—79; см. также публикацию заявки на патент США № 2009/0099115).

Тем не менее, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид для снижения или подавления экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в данном документе, является однонитевым (ss). Такие структуры могут включать без ограничения однонитевые молекулы для RNAi. Недавние исследования продемонстрировали активность ss молекул для RNAi (см., например, Matsui *et al.* MOL. THER. (2016);24: 946—55). Однако в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, представляют собой антисмысловые нуклеотиды (ASO). Антисмысловый олигонуклеотид представляет собой однонитевой олигонуклеотид, который характеризуется последовательностью нуклеиновых оснований, которая при записи в направлении 5'—3' содержит последовательность, обратную комплементарную целевому сегменту конкретной нуклеиновой кислоты и модифицированную соответствующим образом (например, в виде гэммера), чтобы индуцировать опосредуемое РНКазой Н расщепление целевой РНК в клетках или (например, в виде миксмера) чтобы подавлять трансляцию целевой mRNA в клетках. ASO для применения в данном документе могут быть модифицированы любым подходящим способом, известным из уровня техники, в том числе, например, как показано в патенте США № 9567587 (включая, например, длину, сахарные фрагменты нуклеинового основания (пиримидина, пурина) и изменения гетероциклической части нуклеинового основания). Кроме того, ASO в течение десятилетий использовались для снижения экспрессии конкретных генов-мишеней (см., например, Bennett *et al.* ANNU. REV. PHARMACOL. (2017);57: 81—105).

В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид содержит участок комплементарности с mRNA *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид нацеливается на mRNA *NR1H3* человека (*NR1H3 Homo sapiens*, mRNA, вариант транскрипта 5, эталонная последовательность NCBI: NM_001251935.1). В некоторых вариантах осуществления длина антисмыслового олигонуклеотида составляет 15—50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина антисмыслового олигонуклеотида составляет 15—25 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина антисмыслового олигонуклеотида составляет 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид

комплементарен любой из SEQ ID NO: 1125—1511. В некоторых вариантах осуществления длина антисмыслового олигонуклеотида составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина антисмыслового олигонуклеотида составляет по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина антисмыслового олигонуклеотида составляет по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловый олигонуклеотид отличается от целевой последовательности на 1, 2 или 3 нуклеотида.

Двухнитевые олигонуклеотиды

В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает двухнитевые (ds) олигонуклеотиды для RNAi для нацеливания на mRNA *NR1H3* и подавления экспрессии *NR1H3* (например, посредством пути RNAi), содержащие смысловую нить (также называемую в данном документе сопровождающей нитью) и антисмысловую нить (также называемую в данном документе направляющей нитью). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить представляют собой отдельные нити и не связаны ковалентно. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить ковалентно связаны. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где смысловая нить и антисмысловая нить или их часть связываются друг с другом комплементарным образом (например, путем спаривания оснований согласно Уотсону-Крику).

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит первый участок (R1) и второй участок (R2), где R2 содержит первый подучасток (S1), тетрапетлю (L) или трипетлю (triL) и второй участок (S2), где L или triL располагается между S1 и S2, и где S1 и S2 образуют второй дуплекс (D2). D2 может иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет приблизительно 1—6 п. о. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет 2—6, 3—6, 4—6, 5—6, 1—5, 2—5, 3—5 или 4—5 п. о. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6 п. о. В некоторых вариантах осуществления длина D2 составляет 6 п. о.

В некоторых вариантах осуществления R1 смысловой нити и антисмысловой нити образуют первый дуплекс (D1). В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет по меньшей мере приблизительно 15 (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина D1 находится в диапазоне от приблизительно 12 до 30 нуклеотидов (например, 12—30, 12—27, 15—22, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30 или 21—30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет по меньшей мере 12 нуклеотидов (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина D1 составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления D1, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, не охватывает всю длину смысловой нити и/или антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления D1, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, охватывает всю длину смысловой нити или антисмысловой нити или их обеих. В определенных вариантах осуществления D1, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, охватывает всю длину обеих из смысловой нити и антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1—384, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 385—768. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1512—1515.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 769—856 или 1519—

1552, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944, как показано в **таблицах 3 и 4**.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;

- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;

- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;

- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 786, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 874.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 787, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 875.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1537, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 929.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 813, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 901.

Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления на последовательности, представленные в перечне последовательностей, можно ссылаться при описании структуры олигонуклеотида (например, олигонуклеотида для dsRNAi) или другой нуклеиновой кислоты. В таких вариантах осуществления фактический олигонуклеотид или другая нуклеиновая кислота может содержать один или несколько альтернативных нуклеотидов (например, РНК-аналог нуклеотида ДНК или ДНК-аналог нуклеотида РНК), и/или один или несколько модифицированных нуклеотидов, и/или одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей, и/или одну или несколько других модификаций по сравнению с указанной последовательностью при сохранении по существу тех же или сходных свойств в отношении комплементарности, что и указанная последовательность.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить из 25 нуклеотидов и антисмысловую нить из 27 нуклеотидов, которые при воздействии на них фермента Dicer приводят к включению антисмысловой нити в состав зрелого RISC. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить из 25 нуклеотидов содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить из 27 нуклеотидов содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 385—768. В некоторых вариантах осуществления длина смысловой нити олигонуклеотида составляет больше 27 нуклеотидов (например, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления

длина смысловой нити олигонуклеотида составляет больше 25 нуклеотидов (например, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 769—856, где длина нуклеотидной последовательности составляет больше 27 нуклеотидов (например, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1519—1552, где длина нуклеотидной последовательности составляет больше 27 нуклеотидов (например, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 769—856, где длина нуклеотидной последовательности составляет больше 25 нуклеотидов (например, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), имеют один 5'-конец, который термодинамически менее стабилен по сравнению с другим 5'-концом. В некоторых вариантах осуществления предусмотрен асимметричный олигонуклеотид, который содержит тупой конец на 3'-конце смысловой нити и 3'-выступ на 3'-конце антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа в антисмысловой нити составляет приблизительно 1—8 нуклеотидов (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет выступ, содержащий (2) нуклеотида, на 3'-конце антисмысловой (направляющей) нити. Однако возможны и другие выступы. В некоторых вариантах осуществления выступ представляет собой 3'-выступ, длина которого составляет от 1 до 6 нуклеотидов, необязательно 1—5, 1—4, 1—3, 1—2, 2—6, 2—5, 2—4, 2—3, 3—6, 3—5, 3—4, 4—6, 4—5, 5—6 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. Однако в некоторых вариантах осуществления выступ представляет собой 5'-выступ, длина которого составляет от 1 до 6 нуклеотидов, необязательно 1—5, 1—4, 1—3, 1—2, 2—6, 2—5, 2—4, 2—3, 3—6, 3—5, 3—4, 4—6, 4—5, 5—6 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые

комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1—384, и длина 5'-выступа составляет от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1125—1511, и длина 5'-выступа составляет от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 769—856, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, длина которого составляет от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1519—1552, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, длина которого составляет от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, длина которого составляет от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 769—856, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, длина которого составляет от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1519—1552, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, длина которого составляет от 1 до 6 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления эти два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити комплементарны целевой mRNA (например, mRNA *NR1H3*). В некоторых вариантах осуществления эти два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити не комплементарны целевой mRNA. В некоторых вариантах осуществления эти два (2)

концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, являются неспаренными. В некоторых вариантах осуществления эти два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления эти два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, не комплементарны целевой mRNA. В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на каждом 3'-конце олигонуклеотида представляют собой GG. В некоторых вариантах осуществления один или оба из двух (2) концевых нуклеотидов GG на каждом 3'-конце олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, не комплементарны целевой mRNA. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1—384, где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1125—1511, где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944, где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 769—856, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944, где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1519—1552, и

антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944, где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида предусматривают неспаренные GG.

В некоторых вариантах осуществления имеется одна или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибок спаривания между смысловой и антисмысловой нитью, содержащей олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi). Если между смысловой и антисмысловой нитью имеется более одной ошибки спаривания, они могут быть расположены последовательно (например, 2, 3 или более подряд) или разбросаны по всему участку комплементарности. В некоторых вариантах осуществления 3'-конец смысловой нити содержит одну или более ошибок спаривания. В некоторых вариантах осуществления две (2) ошибки спаривания включены на 3'-конце смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления ошибки спаривания оснований или дестабилизация сегментов на 3'-конце смысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, улучшают или повышают эффективность олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;

- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;

- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;

- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где имеется одна или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибок спаривания между смысловой и антисмысловой нитями.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из: (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;

(b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;

(c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и

(d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где имеется одна или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибок спаривания между смысловой и антисмысловой нитями.

Антисмысловые нити

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), упоминается как «направляющая нить». Например, антисмысловая нить, которая взаимодействует с РНК-индуцируемым комплексом сайленсинга (RISC) и связывается с белком *Argonaute*, таким как Ago2, или взаимодействует с одним или несколькими сходными факторами или связывается с ними и направляет сайленсинг целевого гена, поскольку антисмысловая нить упоминается как направляющая нить. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить, содержащая участок комплементарности направляющей нити, упоминается в данном документе как «сопровождающая нить».

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит антисмысловую нить длиной до приблизительно 50 нуклеотидов (например, длиной до 50, до 40, до 35, до 30, до 27, до 25, до 21, до 19, до 17 или до 12 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной по меньшей мере приблизительно 12 нуклеотидов (например, длиной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере

22, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной в диапазоне от приблизительно 12 до приблизительно 40 (например, 12—40, 12—36, 12—32, 12—28, 15—40, 15—36, 15—32, 15—28, 17—22, 17—25, 19—27, 19—30, 20—40, 22—40, 25—40 или 32—40) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной 15—30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина антисмысловой нити любого из олигонуклеотидов, раскрытых в данном документе, составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для нацеливания на *NR1H3* содержит антисмысловую нить, содержащую последовательность, представленную под любым из SEQ ID NO: 385—768, или состоящую из нее. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 385—768. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид для нацеливания на *NR1H3* содержит антисмысловую нить, содержащую последовательность, представленную под любым из SEQ ID NO: 857—944, или состоящую из нее. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO:

857—944. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид для нацеливания на *NR1H3* содержит антисмысловую нить, содержащую последовательность, представленную под любым из SEQ ID NO: 874, 875, 929 и 901. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 874, 875, 929 и 901.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1512—1515.

Смысловые нити

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для нацеливания на mRNA *NR1H3* и подавления экспрессии *NR1H3* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для нацеливания на mRNA *NR1H3* и подавления экспрессии *NR1H3* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 1125—1511. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12

(например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1125—1511. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид для нацеливания на mRNA *NR1H3* и подавления экспрессии *NR1H3* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 769—856. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид для нацеливания на mRNA *NR1H3* и подавления экспрессии *NR1H3* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 1519—1552. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 769—856. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1519—1552. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид для нацеливания на mRNA *NR1H3* и подавления экспрессии *NR1H3* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 786, 787, 1537 и 813. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, которая содержит по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23)

смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 786, 787, 1537 и 813. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид для нацеливания на mRNA *NR1H3* и подавления экспрессии *NR1H3* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 и 1511. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, которая содержит по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1409, 1509, 1510 и 1511.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить (или сопровождающую нить) длиной до приблизительно 50 нуклеотидов (например, длиной до 50, до 40, до 36, до 30, до 27, до 25, до 21, до 19, до 17 или до 12 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной по меньшей мере приблизительно 12 нуклеотидов (например, длиной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 36 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной в диапазоне от приблизительно 12 до приблизительно 50 (например, 12—50, 12—40, 12—36, 12—32, 12—28, 15—40, 15—36, 15—32, 15—28, 17—21, 17—25, 19—27, 19—30, 20—40, 22—40, 25—40 или 32—40) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,

39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 36 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую структуру стебель-петля на 3'-конце смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля образуется за счет внутринитевого спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит структуру стебель-петля на своем 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 7 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 8 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 9 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 11 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 13 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «стебель» структуры стебель-петля содержит дуплекс длиной 14 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля обеспечивает защиту олигонуклеотида от деградации (например, ферментативной деградации),

облегчает или улучшает нацеливание и/или доставку к целевой клетке, ткани или органу (например, печени) или и то и другое. Например, в некоторых вариантах осуществления «петля» структуры стебель-петля содержит нуклеотиды, содержащие одну или более модификаций, которые облегчают, улучшают или повышают нацеливание на целевую mRNA (например, mRNA *NR1H3*), подавление экспрессии гена-мишени (например, экспрессии *NR1H3*) и/или доставку, захват и/или проникновение в целевую клетку, ткань или орган (например, печень), или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля сама по себе или модификация(модификации) структуры стебель-петля не влияют или практически не влияют на присущую олигонуклеотиду активность подавления экспрессии гена, но облегчают, улучшают или повышают стабильность (например, обеспечивают защиту от деградации) и/или доставку, захват и/или проникновение олигонуклеотида в целевую клетку, ткань или орган (например, печень). В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую (например, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует однонитевую петлю из связанных нуклеотидов между S1 и S2 длиной до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 7 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 8 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 9 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина петли (L) составляет 10 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3'. В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1121).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1—384, и олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую (например, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует однонитевую петлю между S1 и S2 длиной до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1125—1511, и олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую (например, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует однонитевую петлю между S1 и S2 длиной до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1—384, и олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую (например, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует однонитевую петлю между S1 и S2 длиной 4 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1—384, и олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую (например, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует однонитевую петлю между S1 и S2 длиной 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из

SEQ ID NO: 1125—1511, и олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую (например, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует однонитевую петлю между S1 и S2 длиной 4 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления петля (L) структуры стебель-петля, характеризующейся структурой S1-L-S2, описанной в данном документе, представляет собой трипетлю. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1—384, и трипетлю. В некоторых вариантах осуществления трипетля содержит рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды (например, лиганды для доставки) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления петля (L) структуры стебель-петля, характеризующейся структурой S1-L-S2, описанной в данном документе, представляет собой трипетлю. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1125—1511, и трипетлю. В некоторых вариантах осуществления трипетля содержит рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды (например, лиганды для доставки) и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления петля (L) структуры стебель-петля, характеризующейся структурой S1-L-S2, описанной выше, представляет собой тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1—384, и тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды (например, лиганды для доставки) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления петля (L) структуры стебель-петля, характеризующейся структурой S1-L-S2, описанной выше, представляет собой тетрапетлю. В некоторых вариантах

осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов из любой из SEQ ID NO: 1125—1511, и тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды (например, лиганды для доставки) и их комбинации.

Длина дуплекса

В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет по меньшей мере 12 (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, находится в диапазоне 12—30 нуклеотидов (например, длина составляет 12—30, 12—27, 12—22, 15—25, 18—30, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30, 19—30 или 21—30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 13 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 14 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 15 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 16 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 17 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, составляет 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой

нитьями, составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 21 нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 23 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 24 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 25 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 26 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 27 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 28 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 29 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитьями, составляет 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления дуплекс, образованный между смысловой и антисмысловой нитьями, не охватывает всю длину смысловой нити и/или антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления дуплекс между смысловой и антисмысловой нитьями охватывает всю длину смысловой или антисмысловой нитей. В некоторых вариантах осуществления дуплекс между смысловой и антисмысловой нитьями охватывает всю длину смысловой нити и антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;

- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;

- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;

- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;

- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, находится в диапазоне 12—30 нуклеотидов (например, длина составляет 12—30, 12—27, 12—22, 15—25, 18—30, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30, 19—30 или 21—30 нуклеотидов).

В некоторых вариантах осуществления дуплекс между смысловой и антисмысловой нитями охватывает всю длину смысловой нити и антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, находится в диапазоне 12—30 нуклеотидов (например, длина составляет 12—30, 12—27, 12—22, 15—25, 18—30, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30, 19—30 или 21—30 нуклеотидов).

Концы олигонуклеотида

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить и

антисмысловую нить, где концы одной или обеих нитей предусматривают тупой конец. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую и антисмысловую нити, которые представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ на 3'-конце антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где концы одной или обеих нитей предусматривают выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов, составляющих выступ, являются неспаренными нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 3'-концы смысловой нити и 5'-концы антисмысловой нити предусматривают тупой конец. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 5'-концы смысловой нити и 3'-концы антисмысловой нити предусматривают тупой конец.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 3'-конец одной или обеих нитей предусматривает 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить содержит 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где как смысловая нить, так и антисмысловая нить содержат 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длина составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19

или приблизительно 20 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет от приблизительно одного (1) до девятнадцати (19), от одного (1) до восемнадцати (18), от одного (1) до семнадцати (17), от одного (1) до шестнадцати (16), от одного (1) до пятнадцати (15), от одного (1) до четырнадцати (14), от одного (1) до тринадцати (13), от одного (1) до двенадцати (12), от одного (1) до одиннадцати (11), от одного (1) до десяти (10), от одного (1) до девяти (9), от одного (1) до восьми (8), от одного (1) до семи (7), от одного (1) до шести (6), от одного (1) до пяти (5), от одного (1) до четырех (4), от одного (1) до трех (3) или от приблизительно одного (1) до двух (2) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет (1) нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет два (2) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет три (3) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет четыре (4) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет пять (5) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет шесть (6) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет семь (7) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет восемь (8) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет девять (9) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет десять (10) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет одиннадцать (11) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет двенадцать (12) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет тринадцать (13) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет четырнадцать (14) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет пятнадцать (15) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет шестнадцать (16) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет семнадцать (17) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет восемнадцать (18) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет девятнадцать (19)

нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет двадцать (20) нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 3'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;

- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;

- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;

- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyu) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

и где антисмысловая нить содержит 3'-выступ длиной от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов), где необязательно длина 3'-выступа составляет два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 3'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;

(c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и

(d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

и где антисмысловая нить содержит 3'-выступ длиной от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов), где необязательно длина 3'-выступа составляет два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 5'-конец одной или обеих нитей предусматривает 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить содержит 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где как смысловая нить, так и антисмысловая нить содержат 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длина составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет от приблизительно одного (1) до девятнадцати (19), от одного (1) до восемнадцати (18), от одного (1) до семнадцати (17), от одного (1) до шестнадцати (16), от одного (1) до пятнадцати (15), от одного (1) до четырнадцати (14), от одного (1) до тринадцати (13), от одного (1) до двенадцати (12), от одного (1) до одиннадцати (11), от одного (1) до десяти (10), от одного (1) до девяти (9), от одного (1) до восьми (8), от одного (1) до семи (7), от одного (1) до шести (6), от одного (1) до пяти (5), от одного (1) до четырех (4), от одного (1) до трех (3) или от приблизительно одного (1) до двух (2) нуклеотидов. В некоторых вариантах

осуществления длина 5'-выступа составляет (1) нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет два (2) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет три (3) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет четыре (4) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет пять (5) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет шесть (6) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет семь (7) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет восемь (8) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет девять (9) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет десять (10) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет одиннадцать (11) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет двенадцать (12) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет тринадцать (13) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет четырнадцать (14) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет пятнадцать (15) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет шестнадцать (16) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет семнадцать (17) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет восемнадцать (18) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет девятнадцать (19) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 5'-выступа составляет двадцать (20) нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;

- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;

- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;

- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;

(cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;

(dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;

(eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;

(ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;

(gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;

(iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и

(jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

и где антисмысловая нить содержит 3'-выступ длиной от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов), где необязательно длина 3'-выступа составляет два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;

(b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;

(c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и

(d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

и где антисмысловая нить содержит 5'-выступ длиной от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов), где необязательно длина 5'-выступа составляет два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления один или более (например, 2, 3, 4, 5 или более) нуклеотидов, входящих в состав 3'-конца или 5'-конца смысловой и/или антисмысловой нити, являются модифицированными. Например, в некоторых

вариантах осуществления один или два концевых нуклеотида 3'-конца антисмысловой нити являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления последний нуклеотид на 3'-конце антисмысловой нити является модифицированным, например, содержит 2'-модификацию, например, 2'-О-метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положениях 1—7, 12—27 и 31—36, модифицированным с помощью 2'ОМе. В некоторых вариантах осуществления последние один или два концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити комплементарны мишени. В некоторых вариантах осуществления последние один или два нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити не комплементарны мишени.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 3'-конец смысловой нити содержит конструкцию стебель-петля, описанную в данном документе (см. фиг. 1A), и 3'-конец антисмысловой нити предусматривает 3'-выступ, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, которые образуют структуру, представляющую собой тетрапетлю с разрывом, описанную в данном документе (см. фиг. 1A), где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, где петля представляет собой тетрапетлю, описанную в данном документе, и где 3'-конец антисмысловой нити предусматривает 3'-выступ, описанный в данном документе (см. фиг. 1A). В некоторых вариантах осуществления длина 3'-выступа составляет два (2) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления оба из двух (2) нуклеотидов, входящих в состав 3'-выступа, предусматривают нуклеиновые основания, представляющие собой гуанин (G). Обычно один или оба нуклеотида, входящие в состав 3'-выступа антисмысловой нити, не комплементарны целевой mRNA.

Модификации олигонуклеотида

В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит модификацию. Олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi) могут быть модифицированы различными способами для улучшения или контроля специфичности, стабильности, доставки, биодоступности, устойчивости к деградации нуклеазами, иммуногенности, свойств спаривания оснований, распределения РНК и клеточного захвата, а также других характеристик, важных для терапевтического или исследовательского применения.

В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 5'-концевую фосфатную группу. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид может содержать любую из описанных в данном документе модификаций или любую их комбинацию. Например, в некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;

- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;

- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;

- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;

(iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и

(jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание.

В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;

(b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;

(c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и

(d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание.

Количество модификаций олигонуклеотида (например, олигонуклеотида для RNAi) и положение этих модификаций нуклеотидов могут влиять на свойства олигонуклеотида. Например, олигонуклеотиды можно доставлять *in vivo* путем их конъюгации или включения в липидную наночастицу (LNP) или сходный носитель. Однако, когда олигонуклеотид не защищен LNP или сходным носителем, может быть выгодно модифицировать по меньшей мере некоторые из нуклеотидов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления все или практически все нуклеотиды олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления более половины нуклеотидов являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления менее половины нуклеотидов являются

модифицированными. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент всех нуклеотидов, входящих в состав олигонуклеотида, модифицирован в 2'-положении. Модификации могут быть обратимыми или необратимыми. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид характеризуется такими количеством и типом модифицированных нуклеотидов, которые достаточны для обеспечения требуемых характеристик (например, защиты от ферментативной дегградации, способности нацеливаться на требуемую клетку после введения *in vivo* и/или термодинамической стабильности).

Модификации сахара

В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит модификацию сахара. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар (также называемый в данном документе аналогом сахара) включает модифицированный фрагмент дезоксирибозы или рибозы, в котором, например, имеет место одна или более модификаций в 2'-, 3'-, 4'- и/или 5'-положении углерода в сахаре. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар может также включать неприродные альтернативные углеродные структуры, такие как структуры, присутствующие в закрытых нуклеиновых кислотах («LNA»; см., например, Koshkin *et al.* TETRAHEDON (1998); 54: 3607—30), открытых нуклеиновых кислотах («UNA»; см., например, Snead *et al.* MOL. THER-NUCL. ACIDS (2013); 2: e103) и мостиковых нуклеиновых кислотах («BNA»; см., например, Imanishi & Obika CHEM. COMMUN. (CAMB) (2002); 21: 1653—59).

В некоторых вариантах осуществления модификация нуклеотида по сахару предусматривает 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация может представлять собой 2'-О-пропаргил, 2'-О-пропиламин, 2'-амино, 2'-этил, 2'-фтор (2'-F), 2'-аминоэтил (EA), 2'-О-метил (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтил (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) или 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновую кислоту (2'-FANA). В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 2'-F, 2'-OMe или 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления модификация по сахару предусматривает модификацию сахарного

кольца, которая может включать модификацию одного или более атомов углерода сахарного кольца. Например, модификация сахара в нуклеотиде может включать 2'-кислород сахара, связанный с 1'-углеродом или 4'-углеродом сахара, или 2'-кислород, связанный с 1'-углеродом или 4'-углеродом посредством этиленового или метиленового мостика. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит ациклический сахар, в котором отсутствует связь между 2'-углеродом и 3'-углеродом. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит тиольную группу, например, в 4'-положении сахара.

В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60 или больше). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или больше). В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить олигонуклеотида содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или больше).

В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды смысловой нити олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды антисмысловой нити олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды олигонуклеотида (т. е. как смысловой нити, так и антисмысловой нити) являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию (например, 2'-F или 2'-OMe, 2'-MOE и 2'-дезоксид-2'-фтор- β -d-арабинонуклеиновую кислоту).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотиды с различными профилями модификаций. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с профилем модификаций, представленным в примерах и перечне последовательностей, и антисмысловую нить с профилем модификаций, представленным в примерах и перечне последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит антисмысловую нить с нуклеотидами, которые модифицированы с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотиды, которые модифицированы с помощью 2'-F и 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид содержит смысловую нить с нуклеотидами, которые модифицированы с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотиды, которые модифицированы с помощью 2'-F и 2'-OMe.

В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид содержит смысловую нить, при этом приблизительно 10—15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 11% нуклеотидов смысловой нити содержат 2-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить, при этом приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 32% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления в олигонуклеотиде содержится приблизительно 15—25%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% нуклеотидов, содержащих 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 19% нуклеотидов в олигонуклеотиде для dsRNAi содержат 2'-фтор-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления одно или более положений из 8, 9, 10 или 11 смысловой нити модифицированы группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления одно или более положений из 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 смысловой нити модифицированы группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления одно или более положений из 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой нити модифицированы группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления одно или более положений из 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 модифицированы группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1—7 и 12—20 в смысловой нити модифицирован с помощью 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1—7, 12—27 и 31—36 в смысловой нити модифицирован с помощью 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 6, 9, 11—13, 15, 17, 18 и 20—22 в смысловой нити модифицирован с помощью 2'-ОМе.

В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;

- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;

- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;

- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где одно или более положений из 8, 9, 10 или 11 смысловой нити модифицированы группой 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где одно или более положений из 8, 9, 10 или 11 смысловой нити модифицированы группой 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 2, 5 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 5 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 2, 4, 5 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с

помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 3, 5, 7 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 3, 5, 10 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-

[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 10 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном документе олигонуклеотид содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом каждого из

нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 антисмысловой нити, модифицированным с помощью 2'-F, и сахарным фрагментом каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22, модифицированным с помощью 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22, модифицированным с помощью 2'-OMe.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить с сахарным фрагментом в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положениях 8—11, модифицированным с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положениях 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17, модифицированным с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положениях 1—7 и 12—17 или 12—20, модифицированным с помощью 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 1—7 и 12—17 или 12—20 смысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-O-пропаргила, 2'-O-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-O-метила (2'-OMe), 2'-O-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-O-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положениях 1—2, 4—7, 11, 14—16 и 18—20, модифицированным с помощью 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом каждого из нуклеотидов в положениях 1—2, 4—7, 11, 14—16 и 18—20 смысловой нити, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-O-пропаргила, 2'-O-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-O-метила (2'-OMe), 2'-O-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-O-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28,

положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36, модифицированным с помощью 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36, модифицированным с помощью 2'-OMe.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с сахарным фрагментом в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36, модифицированным с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-O-пропаргила, 2'-O-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-O-метила (2'-OMe), 2'-O-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-O-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

5'-Концевой фосфат

В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-концевой фосфат. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевые фосфатные группы

олигонуклеотида для RNAi усиливают взаимодействие с Ago2. Однако олигонуклеотиды, содержащие 5'-фосфатную группу, могут быть чувствительны к деградации под действием фосфатаз или других ферментов, что может ограничивать их эффективность и/или биодоступность *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, предусматривает аналоги 5'-фосфатов, которые устойчивы к такой деградации. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления 5'-конец нити олигонуклеотида присоединен к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и стерические свойства природной 5'-фосфатной группы («имитатор фосфата»). В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;

- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;

- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;

- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где олигонуклеотид содержит 5'-концевой фосфат, необязательно 5'-концевой аналог фосфата.

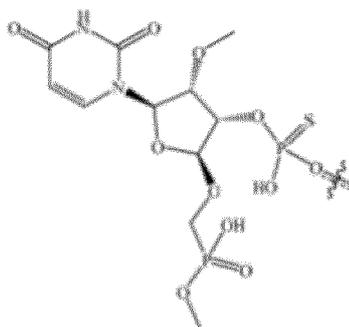
В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где олигонуклеотид содержит 5'-концевой фосфат, необязательно 5'-концевой аналог фосфата.

В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит аналог фосфата в положении 4'-углерода сахара (упоминается в данном документе как «аналог 4'-фосфата»). См., например, публикацию международной заявки на патент № WO 2018/045317. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит аналог 4'-фосфата при 5'-концевом нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, в котором атом кислорода оксиметильной группы связан с сахарным фрагментом (например, по его 4'-углероду) или его аналогом. В других вариантах осуществления аналог 4'-фосфата представляет собой тиометилфосфонат или аминотетилфосфонат, в которых атом серы тиометильной группы или атом азота аминотетильной группы связан с 4'-углеродом сахарного фрагмента или его аналога. В определенных вариантах осуществления аналог 4'-фосфата представляет собой оксиметилфосфонат. В некоторых вариантах осуществления оксиметилфосфонат представлен формулой $-O-CH_2-PO(OH)_2$, $-O-CH_2-PO(OR)_2$ или $-O-CH_2-PO(OH)(R)$, в которой R независимо выбран из -H, -CH₃, алкильной группы, -CH₂CH₂CN, -CH₂OCOC(CH₃)₃, -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃ или защитной группы. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой -CH₂CH₃. Более типично, R независимо выбран из H, -CH₃ или -CH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления аналог 4'-фосфата представляет собой 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую аналог 4'-фосфата при 5'-концевом нуклеотиде, где 5'-концевой нуклеотид характеризуется следующей структурой (хим. формула 1):



5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридинфосфоротиоат [Ме-фосфонат-4O-mUs]

Модифицированная межнуклеотидная связь

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, модификации или замены фосфата приводят к образованию олигонуклеотида, который содержит по меньшей мере приблизительно 1 (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 5) модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления любой из раскрытых в данном документе олигонуклеотидов содержит от приблизительно 1 до приблизительно 10 (например, 1—10, 2—8, 4—6, 3—10, 5—10, 1—5, 1—3 или 1—2) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления любой из раскрытых в данном документе олигонуклеотидов содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных межнуклеотидных связей.

Модифицированная межнуклеотидная связь может представлять собой фосфородитионатную связь, фосфоротиоатную связь, фосфотриэфирную связь, тиоалкилфосфонатную связь, тиоалкилфосфотриэфирную связь, фосфорамидитную связь, фосфонатную связь или боранофосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь любого из раскрытых в данном документе олигонуклеотидов представляет собой фосфоротиоатную связь.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит фосфоротиоатную связь между одним или более из положений 1 и 2 смысловой нити, положений 1 и 2 антисмысловой нити, положений 2 и 3 антисмысловой нити, положений 3 и 4 антисмысловой нити, положений 20 и 21 антисмысловой нити и положений 21 и 22 антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид содержит фосфоротиоатную связь между каждым из положений 1 и 2 смысловой нити, положений 1 и 2 антисмысловой нити, положений 2 и 3 антисмысловой нити, положений 20 и 21 антисмысловой нити и положений 21 и 22 антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;

- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;

- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;

- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyu) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеотидную связь.

В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид содержит фосфотиоатную связь между каждым из положений 1 и 2 смысловой нити, положений 1 и 2 антисмысловой нити, положений 2 и 3 антисмысловой нити, положений 20 и 21 антисмысловой нити и положений 21 и 22 антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и

антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеотидную связь.

Модификации основания

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), содержит одно или более модифицированных нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания (также называемые в данном документе аналогами оснований) связаны в 1'-положении сахарного фрагмента нуклеотида. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание не содержит атом азота. См., например, публикацию заявки на патент США № 2008/0274462. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит универсальное основание. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид не содержит нуклеиновое основание (без основания). В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;

- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;

- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;

- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;

(gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;

(hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;

(iii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и

(jjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где олигонуклеотид содержит одно или более модифицированных нуклеиновых оснований.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит универсальное основание. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид не содержит нуклеиновое основание (без основания). В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;

(b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;

(c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и

(d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где олигонуклеотид содержит одно или более модифицированных нуклеиновых оснований.

В некоторых вариантах осуществления универсальное основание представляет собой гетероциклический фрагмент, расположенный в 1'-положении сахарного фрагмента нуклеотида в модифицированном нуклеотиде или в эквивалентном положении при замене сахарного фрагмента нуклеотида, который, если он присутствует в дуплексе, может быть расположен напротив более чем одного типа основания без существенного изменения структуры дуплекса. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с эталонной однонитевой нуклеиновой кислотой (например, олигонуклеотидом), которая полностью комплементарна целевой нуклеиновой кислоте (например, mRNA *NR1H3*), однонитевая нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с целевой нуклеиновой кислотой, который характеризуется более низкой T_m , чем дуплекс, образованный с

комплементарной нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с эталонной однонитевой нуклеиновой кислотой, в которой универсальное основание заменено основанием с образованием одной ошибки спаривания, однонитевая нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с целевой нуклеиновой кислотой, который характеризуется более высокой T_m , чем дуплекс, образованный с нуклеиновой кислотой, содержащей ошибочно спаренное основание.

Неограничивающие примеры универсальных связывающих нуклеотидов включают без ограничения инозин, 1- β -D-рибофуранозил-5-нитроиндол и/или 1- β -D-рибофуранозил-3-нитропиррол (см. публикацию заявки на патент США № 2007/0254362; Van Aerschot *et al.* NUCLEIC ACIDS RES. (1995); 23: 4363—4370; Loakes *et al.* NUCLEIC ACIDS RES. (1995); 23: 2361—66 и Loakes & Brown NUCLEIC ACIDS RES. (1994); 22: 4039—43).

Нацеливающие лиганды

В некоторых вариантах осуществления требуется нацелить олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), на одну или более клеток или типов клеток, тканей, органов или анатомических участков или компартментов. Такая стратегия может помочь избежать нежелательных эффектов и/или избежать ненужной потери олигонуклеотида в клетках, тканях, или органах, или анатомических участках, или компартментах, которые не получают пользы от олигонуклеотида или его эффектов (например, подавления или снижения экспрессии *NR1H3*). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi) модифицируют для облегчения нацеливания и/или доставки в определенные клетки или типы клеток, ткани, органы или анатомические участки или компартменты (например, для облегчения доставки олигонуклеотида в печень). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один нуклеотид (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более нуклеотидов), конъюгированный с одним или более нацеливающими лигандами. В некоторых вариантах осуществления

Смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;

- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;

- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;

- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где олигонуклеотид содержит нацеливающий лиганд, конъюгированный с по меньшей мере одним нуклеотидом.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один нуклеотид (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более нуклеотидов), конъюгированный с одним или более нацеливающими лигандами. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где олигонуклеотид содержит нацеливающий лиганд, конъюгированный с по меньшей мере одним нуклеотидом.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд предусматривает углевод, аминсахар, холестерин, пептид, полипептид, белок или часть белка

(например, антитело или фрагмент антитела) или липид. В определенных вариантах осуществления нацеливающий лиганд представляет собой углевод, содержащий по меньшей мере один фрагмент GalNAc.

В некоторых вариантах осуществления каждый из 1 или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), конъюгирован с отдельным нацеливающим лигандом (например, фрагментом GalNAc). В некоторых вариантах осуществления каждый из 2—4 нуклеотидов олигонуклеотида конъюгирован с отдельным нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления нацеливающие лиганды конъюгированы с 2—4 нуклеотидами на обоих концах смысловой или антисмысловой нити (например, нацеливающие лиганды конъюгированы с 2—4 нуклеотидными выступами или удлинениями на 5'- или 3'-конце смысловой или антисмысловой нити) таким образом, что нацеливающие лиганды напоминают щетину зубной щетки, и олигонуклеотид напоминает зубную щетку. Например, олигонуклеотид может содержать структуру стебель-петля на 5'- или 3'-конце смысловой нити, и 1, 2, 3 или 4 нуклеотида петли стебля могут быть индивидуально конъюгированы с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном изобретении олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит структуру стебель-петля на 3'-конце смысловой нити, где петля структуры стебель-петля предусматривает трипетлю или тетрапетлю, и где 3 или 4 нуклеотида, входящие в состав трипетли или тетрапетли соответственно, индивидуально конъюгированы с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления предусмотренный в данном изобретении олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит структуру стебель-петля на 3'-конце смысловой нити, где петля структуры стебель-петля предусматривает тетрапетлю, и где 3 нуклеотида тетрапетли индивидуально конъюгированы с нацеливающим лигандом.

GalNAc представляет собой высокоаффинный углеводный лиганд рецептора асиалогликопротеинов (ASGPR), который преимущественно экспрессируется на поверхности клеток-гепатоцитов и играет важную роль в связывании, интернализации и последующем выведении циркулирующих гликопротеинов, которые содержат концевые остатки галактозы или GalNAc (асиалогликопротеины). Конъюгирование (опосредованное или непосредственное) фрагментов GalNAc с

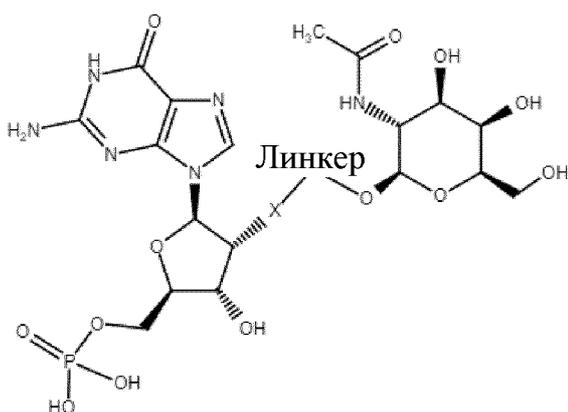
олигонуклеотидами по настоящему изобретению можно использовать для нацеливания этих олигонуклеотидов на ASGPR, экспрессируемый на клетках. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению (например, олигонуклеотид для RNAi) конъюгирован с по меньшей мере одним или более фрагментами GalNAc, где фрагменты GalNAc нацеливают олигонуклеотид на ASGPR, экспрессируемый на клетках печени человека (например, гепатоцитах человека). В некоторых вариантах осуществления фрагмент GalNAc нацеливает олигонуклеотид на печень.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению (например, олигонуклеотид для RNAi) конъюгирован непосредственно или опосредованно с моновалентным фрагментом GalNAc. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован непосредственно или опосредованно с более чем одним моновалентным фрагментом GalNAc (т. е. конъюгирован с 2, 3 или 4 моновалентными фрагментами GalNAc и обычно конъюгирован с 3 или 4 моновалентными фрагментами GalNAc). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с одним или более бивалентными фрагментами GalNAc, тривалентными фрагментами GalNAc или тетравалентными фрагментами GalNAc. В некоторых вариантах осуществления бивалентный, тривалентный или тетравалентный фрагмент GalNAc конъюгирован с олигонуклеотидом посредством разветвленного линкера. В некоторых вариантах осуществления моновалентный фрагмент GalNAc конъюгирован с первым нуклеотидом, а бивалентный, тривалентный или тетравалентный фрагмент GalNAc конъюгирован со вторым олигонуклеотидом посредством разветвленного линкера.

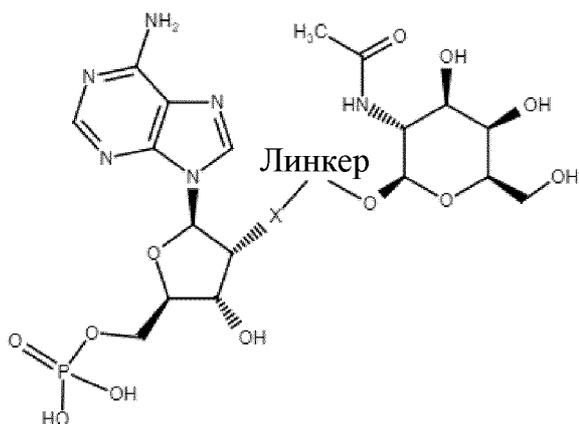
В некоторых вариантах осуществления каждый из одного (1) или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов описанного в данном документе олигонуклеотида (например, олигонуклеотида для RNAi) конъюгирован с фрагментом GalNAc. В некоторых вариантах осуществления каждый из от двух (2) до четырех (4) нуклеотидов тетрапетли конъюгирован с отдельным фрагментом GalNAc. В некоторых вариантах осуществления каждый из от одного (1) до трех (3) нуклеотидов трипетли конъюгирован с отдельным фрагментом GalNAc. В некоторых вариантах осуществления нацеливающие лиганды конъюгированы с двумя (2) — четырьмя (4) нуклеотидами на обоих концах смысловой или антисмысловой нити

(например, лиганды конъюгированы с двумя (2) — четырьмя (4) нуклеотидными выступами или удлинениями на 5'- или 3'-конце смысловой или антисмысловой нити) таким образом, что фрагменты GalNAc напоминают щетину зубной щетки, и олигонуклеотид напоминает зубную щетку. В некоторых вариантах осуществления фрагменты GalNAc конъюгированы с нуклеотидом смысловой нити. Например, три (3) или четыре (4) фрагмента GalNAc могут быть конъюгированы с нуклеотидами в тетрапетле смысловой нити, где каждый фрагмент GalNAc конъюгирован с одним (1) нуклеотидом.

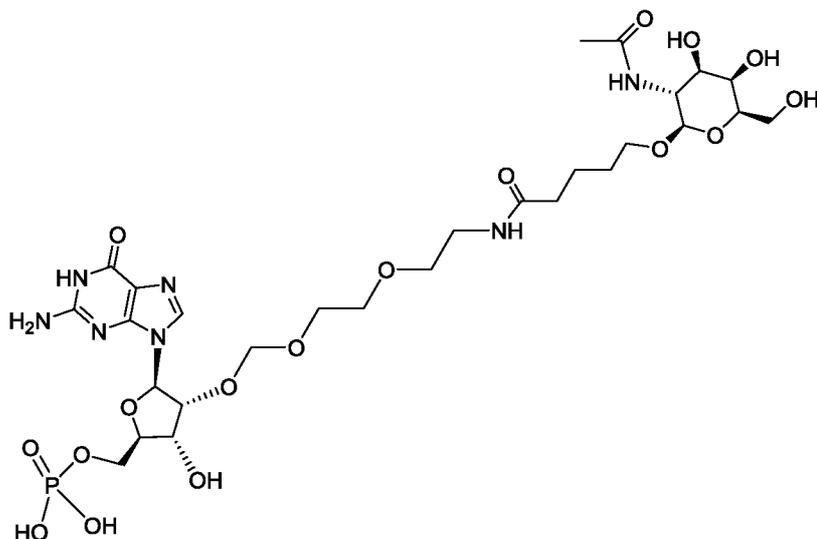
В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) содержит тетрапетлю, где тетрапетля (L) представляет собой любую комбинацию адениновых (A) и гуаниновых (G) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля (L) содержит моновалентный фрагмент GalNAc, присоединенный к любому одному или более гуаниновым (G) нуклеотидам тетрапетли посредством любого линкера, описанного в данном документе, как показано ниже (X представляет собой гетероатом) в **хим. формуле 2**:



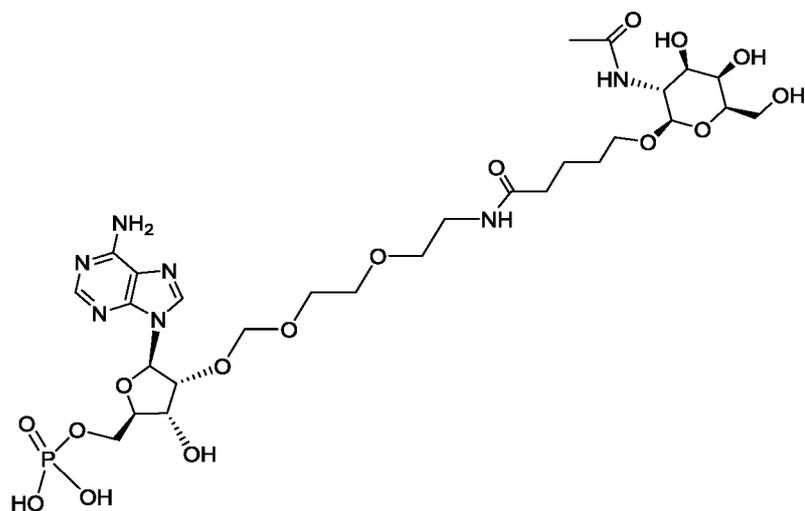
В некоторых вариантах осуществления тетрапетля (L) содержит моновалентный GalNAc, присоединенный к любому одному или более адениновым нуклеотидам тетрапетли посредством любого линкера, описанного в данном документе, как показано ниже (X представляет собой гетероатом) в **хим. формуле 3**:



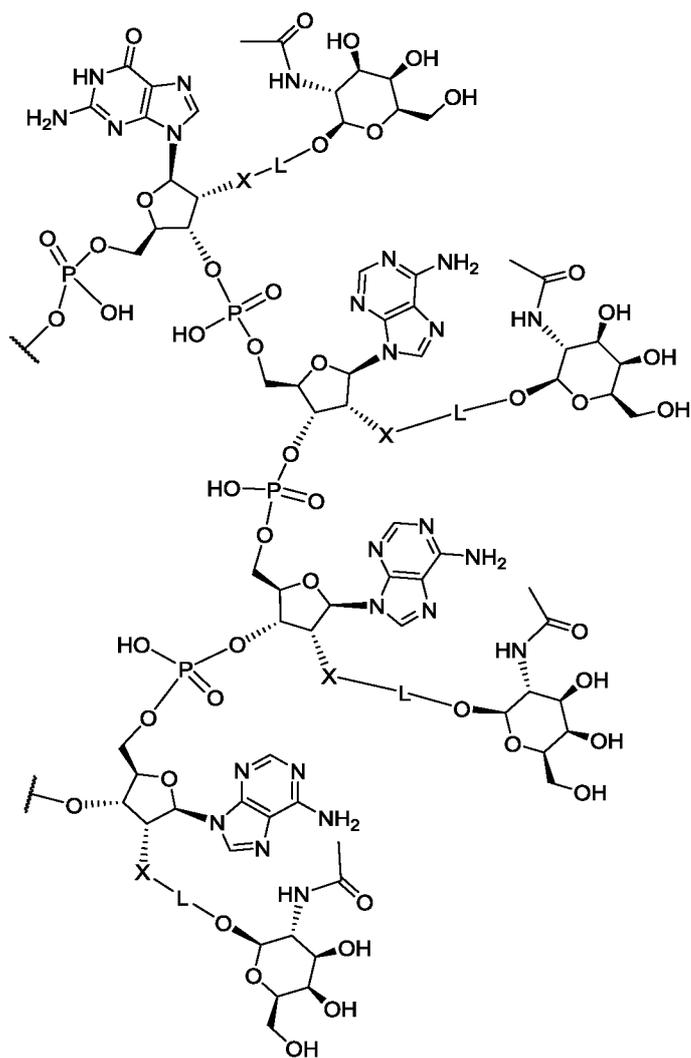
В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит моновалентный фрагмент GalNAc, присоединенный к гуаниновому (G) нуклеотиду, называемый [ademG-GalNAc] или 2'-аминодиэтоксиметанол-гуанин-GalNAc, как показано ниже в хим. формуле 4:



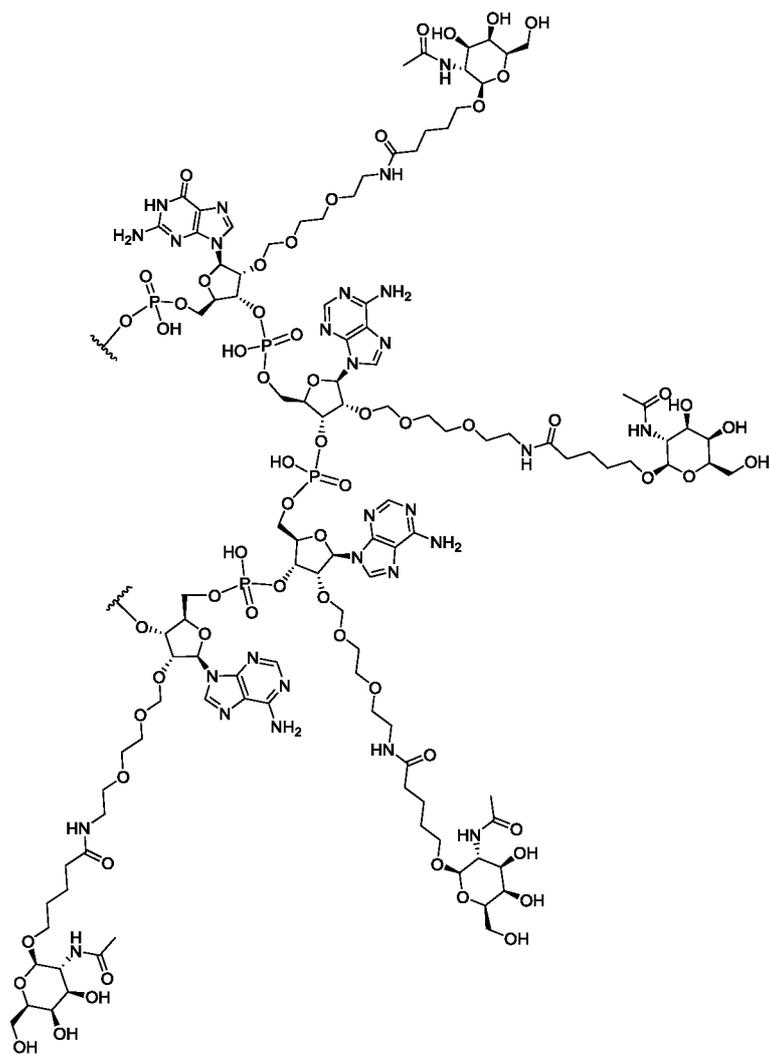
В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит моновалентный фрагмент GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду, называемый [ademA-GalNAc] или 2'-аминодиэтоксиметанол-аденин-GalNAc, как показано ниже в хим. формуле 5:



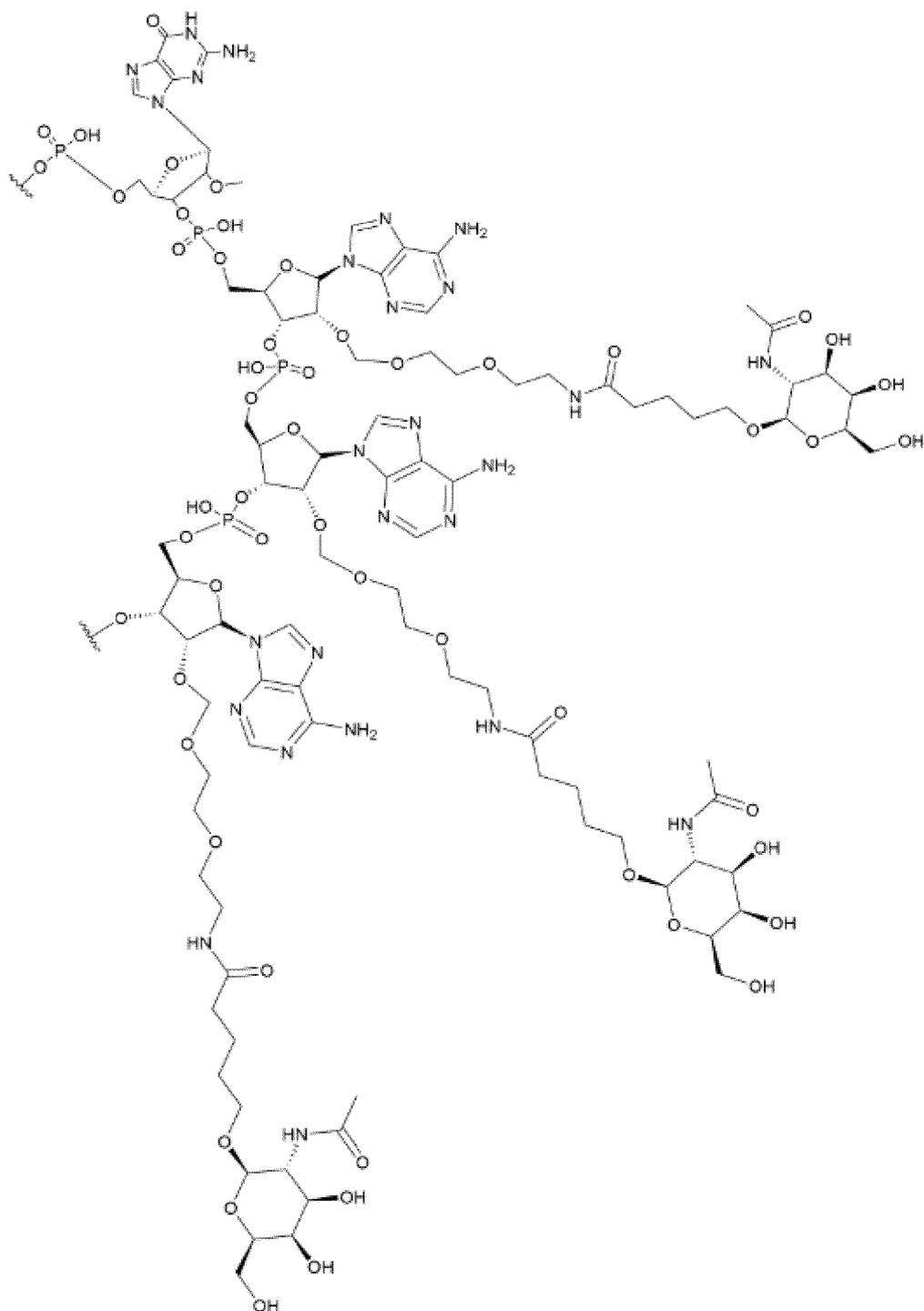
Пример такой конъюгации показан ниже для петли, содержащей в направлении 5'—3' нуклеотидную последовательность GAAA (L представляет собой линкер, X представляет собой гетероатом). Такая петля может присутствовать, например, в положениях 27—30 смысловой нити, представленной в данном документе. В хим. формуле 6 используется для описания точки присоединения к нити олигонуклеотида.



Для связывания нацеливающего лиганда с нуклеотидом можно использовать подходящие способы или химические методы (например, клик-химию). В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд конъюгирован с нуклеотидом, входящим в состав олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), с использованием линкера, полученного посредством клик-химии. В некоторых вариантах осуществления линкер на основе ацетала используют для конъюгирования нацеливающего лиганда с нуклеотидом любого из олигонуклеотидов, описанных в данном документе. Линкеры на основе ацетала раскрыты, например, в публикации международной заявки на патент № WO2016/100401. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой лабильный линкер. Однако в других вариантах осуществления линкер является стабильным. Ниже показан пример петли, содержащей в направлении 5'—3' нуклеотиды GAAA, в которой фрагменты GalNAc присоединены к нуклеотидам петли с применением ацетального линкера. Такая петля может присутствовать, например, в положениях 27—30 любой из смысловых нитей. В **хим. формуле 7** представляет собой точку присоединения к нити олигонуклеотида.



ИЛИ



Как упоминалось, для связывания нацеливающего лиганда с нуклеотидом можно использовать различные подходящие способы или методики химического синтеза (например, клик-химию). В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд конъюгирован с нуклеотидом с использованием линкера, полученного посредством клик-химии. В некоторых вариантах осуществления линкер на основе ацетала используют для конъюгирования нацеливающего лиганда с нуклеотидом любого из олигонуклеотидов, описанных в данном документе. Линкеры на основе ацетала раскрыты, например, в публикации международной заявки на

патент № WO 2016/100401. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой лабильный линкер. Однако в других вариантах осуществления линкер представляет собой стабильный линкер.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено удлинение дуплекса (например, длиной до 3, 4, 5 или 6 п. о.) между нацеливающим лигандом (например, фрагментом GalNAc) и олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), не содержат GalNAc, конъюгированного с ними.

В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;

- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;

- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;

- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyu) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один фрагмент GalNAc, конъюгированный с нуклеотидом.

В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;

- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один фрагмент GalNAc, конъюгированный с нуклеотидом.

Иллюстративные олигонуклеотиды для снижения экспрессии NR1H3

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где все нуклеотиды, входящие в состав смысловой нити и антисмысловой нити, являются модифицированными, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой нуклеотид антисмысловой нити содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [Метоксифосфонат-4О-mU], описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой нуклеотид антисмысловой нити содержит фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить и смысловая нить содержат один или более 2'-фтор- (2'-F) и 2'-О-метилмодифицированных (2'-OMe) нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит четыре (4) фосфоротиоатные связи, а смысловая нить содержит одну (1) фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит пять (5) фосфоротиоатных связей, а смысловая нить содержит одну (1) фосфоротиоатную связь.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1—384, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 385—768.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 769—856, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1519—1552, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 857—944.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 945—1032, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1033—1120.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, содержит:

смысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 8—11, 2'-ОМе-модифицированный нуклеотид в положениях 1—7, 12—27 и 31—36, GalNAc-конъюгированный нуклеотид в положении 28, 29 и 30 и фосфоротиоатную связь между положениями 1 и 2;

антисмысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14, 2'-ОМе в положениях 1, 6, 8, 9, 11—13 и 15—22, фосфоротиоатную связь между положениями 1 и 2, положениями 2 и 3, положениями 3 и 4, положениями 20 и 21 и положениями 21 и 22 и 5'-концевой нуклеотид в положении 1, содержащий аналог 4'-фосфата, где необязательно 5'-концевой нуклеотид содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [Ме-фосфонат-4О-mU]; где положения 1—20 антисмысловой нити образуют дуплексный участок с положениями 1—20 смысловой нити, где положения 21—36 смысловой нити образуют структуру стебель-петля, где положения 27—30 образуют петлю структуры стебель-петля, где необязательно положения 27—30 входят в состав тетрапетли, где

положения 21 и 22 антисмысловой нити входят в состав выступа, и где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;

- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;

- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;

- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно,

В некоторых вариантах осуществления нацеливающиеся на *NR1H3* олигонуклеотиды для dsRNAi для снижения экспрессии *NR1H3* содержат:

смысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 8—11, 2'-ОМе-модифицированный нуклеотид в положениях 1—7, 12—27 и 31—36, GalNAc-конъюгированный нуклеотид в положении 28, 29 и 30 и фосфоротиоатную связь между положениями 1 и 2;

антисмысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14, 2'-ОМе в положениях 1, 6, 8, 9, 11—13 и 15—22, фосфоротиоатную связь между положениями 1 и 2, положениями 2 и 3, положениями 3 и 4, положениями 20 и 21 и положениями 21 и 22 и 5'-концевой нуклеотид в положении 1, содержащий аналог 4'-фосфата, где необязательно 5'-концевой нуклеотид содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [Ме-фосфонат-4О-mU]; где положения 1—20 антисмысловой нити образуют дуплексный участок с положениями 1—20 смысловой нити, где положения 21—36 смысловой нити образуют структуру стебель-петля, где положения 27—30 образуют петлю структуры стебель-петля, где необязательно положения 27—30 входят в состав тетрапетли, где

положения 21 и 22 антисмысловой нити входят в состав выступа, и где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 786, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 874. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 787, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 875. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1537, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 929. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 813, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии *NR1H3* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит

нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1512, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1513, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1514, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности

представлен под SEQ ID NO: 1515, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1512, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1513, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит

нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1514, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1515, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1512, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1509, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1513, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1510, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1514, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1409, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1515, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1511, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые

образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1512, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1509, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1513, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1510, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности

целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1514, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1409, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на NR1H3 олигонуклеотид для dsRNAi для снижения экспрессии NR1H3 содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 1515, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 1511, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для снижения экспрессии NR1H3, где олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить в соответствии со следующим.

Смысловая нить: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3';

гибридизирована с

антисмысловой нитью: 5'-[Me-фосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3';

где mX представляет собой 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид, fX представляет собой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, -S- представляет собой фосфоротиоатную связь, - представляет собой фосфодиэфирную связь, [Me-фосфонат-4O-mX] представляет собой 5'-метоксифосфонат-4-оксимодифицированный нуклеотид, и ademA-GalNAc представляет собой GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, где олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить в соответствии со следующим.

Смысловая нить: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3';

гибридизирована с

антисмысловой нитью: 5'-[Me-фосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3';

где mX представляет собой 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид, fX представляет собой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, -S- представляет собой фосфоротиоатную связь, - представляет собой фосфодиэфирную связь, [Me-фосфонат-4O-mX] представляет собой 5'-метоксифосфонат-4-оксимодифицированный нуклеотид, и ademA-GalNAc представляет собой GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, где олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 945 и 1033 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 946 и 1034 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 947 и 1035 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 948 и 1036 соответственно;

- (e) SEQ ID NO: 949 и 1037 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 950 и 1038 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 951 и 1039 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 952 и 1040 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 953 и 1041 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 954 и 1042 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 955 и 1043 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 956 и 1044 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 957 и 1045 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 958 и 1046 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 959 и 1047 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 960 и 1048 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 961 и 1049 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 962 и 1050 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 963 и 1051 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 964 и 1052 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 965 и 1053 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 966 и 1054 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 967 и 1055 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 968 и 1056 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 969 и 1057 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 970 и 1058 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 971 и 1059 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 972 и 1060 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 973 и 1061 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 974 и 1062 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 975 и 1063 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 976 и 1064 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 977 и 1065 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 978 и 1066 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 979 и 1067 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 980 и 1068 соответственно;

- (kk) SEQ ID NO: 981 и 1069 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 982 и 1070 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 983 и 1071 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 984 и 1072 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 985 и 1073 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 986 и 1074 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 987 и 1075 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 988 и 1076 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 989 и 1077 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 990 и 1078 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 991 и 1079 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 992 и 1080 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 993 и 1081 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 994 и 1082 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 995 и 1083 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 996 и 1084 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 997 и 1085 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 998 и 1086 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 999 и 1087 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 1000 и 1088 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 1001 и 1089 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 1002 и 1090 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 1003 и 1091 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 1004 и 1092 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 1005 и 1093 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 1006 и 1094 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 1007 и 1095 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 1008 и 1096 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 1009 и 1097 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 1010 и 1098 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 1011 и 1099 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 1012 и 1100 соответственно;

- (qqq) SEQ ID NO: 1013 и 1101 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 1014 и 1102 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 1015 и 1103 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 1016 и 1104 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1017 и 1105 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 1018 и 1106 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 1019 и 1107 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 1020 и 1108 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 1021 и 1109 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 1022 и 1110 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 1023 и 1111 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 1024 и 1112 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 1025 и 1113 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 1026 и 1114 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 1027 и 1115 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 1028 и 1116 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 1029 и 1117 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 1030 и 1118 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 1031 и 1119 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 1032 и 1120 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 963, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1051. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 964, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1052. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем

изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1006, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1094. В некоторых вариантах осуществления нацеливающийся на *NR1H3* олигонуклеотид для снижения экспрессии *NR1H3*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1018, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1106.

Составы

Для применения олигонуклеотидов были разработаны различные составы (например, фармацевтические составы). Например, олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi) можно доставлять субъекту или в клеточное окружение с использованием состава, который сводит к минимуму деградацию, облегчает доставку и/или захват или придает другое полезное свойство олигонуклеотидам в составе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены композиции, содержащие олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi), снижающие экспрессию *NR1H3*. Такие композиции могут быть соответствующим образом составлены так, чтобы при введении субъекту либо в непосредственное окружение целевой клетки, либо системно, достаточная часть олигонуклеотидов попадала в клетку для снижения экспрессии *NR1H3*. Для доставки олигонуклеотидов для снижения уровня *NR1H3*, как раскрыто в данном документе, можно использовать любое разнообразие подходящих составов на основе олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды составляют в буферных растворах, таких как фосфатно-солевые буферные растворы, липосомы, мицеллярные структуры и капсиды. Любой из описанных в данном документе олигонуклеотидов может быть представлен не только в виде нуклеиновых кислот, но также в форме фармацевтически приемлемой соли.

Составы на основе олигонуклеотидов с катионными липидами можно использовать для облегчения трансфекции клеток олигонуклеотидами. Например,

можно использовать катионные липиды, такие как липофектин, катионные производные глицерина и поликатионные молекулы (например, полилизин). Подходящие липиды включают олигофектамин, липофектамин (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Боулдер, Колорадо) или FuGene 6 (Roche), все из которых можно использовать в соответствии с инструкциями производителя.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления состав содержит липидную наночастицу. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество предусматривает липосому, липид, липидный комплекс, микросферу, микрочастицу, наносферу или наночастицу или может быть составлено иным образом для введения в клетки, ткани, органы или организм субъекта, нуждающегося в этом (см., например, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013).

В некоторых вариантах осуществления составы, предусмотренные в данном документе, содержат вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество придает композиции улучшенную стабильность, улучшенную абсорбцию, улучшенную растворимость и/или терапевтическое усиление активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество представляет собой буферное средство (например, цитрат натрия, фосфат натрия, трис-основание или гидроксид натрия) или среду-носитель (например, буферный раствор, вазелин, диметилсульфоксид или минеральное масло). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид лиофилизируют для продления срока его хранения, а затем превращают в раствор перед применением (например, введением субъекту). Соответственно, вспомогательное вещество в композиции, содержащей любой из олигонуклеотидов, описанных в данном документе, может представлять собой лиопротектор (например, маннит, лактозу, полиэтиленгликоль или поливинилпирролидон) или модификатор температуры разрушения (например, декстран, Ficoll™ или желатин).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют так, чтобы она была совместима с предполагаемым путем введения. Путь введения может представлять собой любой путь, который обеспечивает эффективную транспортировку соединения по настоящему изобретению к требуемому или подходящему участку в организме. Примеры путей введения включают

парентеральное (например, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутрикожное, подкожное), пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (например, местное), трансмукозальное и ректальное введение.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимы) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Стерильные растворы для инъекций можно получать путем включения олигонуклеотидов в необходимом количестве в выбранный растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости с последующей стерилизующей фильтрацией.

В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать по меньшей мере приблизительно 0,1% терапевтического средства (например, олигонуклеотида для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*) или больше, хотя процентное содержание активного ингредиента(ингредиентов) может составлять от приблизительно 1% до приблизительно 80% или больше по весу или объему общей композиции. Такие факторы как растворимость, биодоступность, биологический период полужизни, путь введения, срок хранения продукта, а также другие фармакологические факторы будут рассмотрены специалистом в области приготовления таких фармацевтических составов, и, как таковое, разнообразие дозировок и схем лечения может быть желательным.

Способы применения

Снижение экспрессии NR1H3

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы приведения в контакт или доставки в клетку или популяцию клеток эффективного количества предусмотренных в данном документе олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов для RNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *NR1H3* определяют путем измерения снижения количества или уровня mRNA *NR1H3*, белка *NR1H3* или активности *NR1H3* в клетке. Способы включают описанные в данном документе и известные специалисту в данной области техники.

Способы, предусмотренные в данном документе, применимы для любого подходящего типа клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой любую клетку, которая экспрессирует mRNA *NR1H3* (например, гепатоциты). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой первичную клетку, полученную от субъекта. В некоторых вариантах осуществления первичная клетка претерпела ограниченное количество пассажей, так что клетка по существу сохраняет свои естественные фенотипические свойства. В некоторых вариантах осуществления клетка, в которую доставляется олигонуклеотид, находится *ex vivo* или *in vitro* (т. е. может иметь место доставка в клетку в культуре или в организм, в котором находится клетка).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), доставляют в клетку или популяцию клеток с применением способа доставки нуклеиновой кислоты, известного из уровня техники, включая без ограничения инъекцию раствора, содержащего олигонуклеотиды, бомбардировку частицами, покрытыми олигонуклеотидами, воздействие на клетку или популяцию клеток раствора, содержащего олигонуклеотиды, или электропорацию клеточных мембран в присутствии олигонуклеотидов. Можно использовать другие способы, известные из уровня техники, для доставки олигонуклеотидов в клетки, такие как липид-опосредованный транспорт носителя, химически-опосредованный транспорт и катионная трансфекция с применением липосом, например, с применением фосфата кальция, и другие.

В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *NR1H3* определяют посредством анализа или методики, которые позволяют оценить одну

или несколько молекул, свойств или характеристик клетки или популяции клеток, ассоциированных с экспрессией *NR1H3*, или посредством анализа или методики, которые позволяют оценить молекулы, которые непосредственно указывают на экспрессию *NR1H3* в клетке или популяции клеток (например, mRNA *NR1H3* или белок *NR1H3*). В некоторых вариантах осуществления степень, с которой олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, снижает экспрессию *NR1H3*, оценивают путем сравнения экспрессии *NR1H3* в клетке или популяции клеток, приведенных в контакт с олигонуклеотидом, с подходящим контролем (например, подходящей клеткой или популяцией клеток, не приведенной в контакт с олигонуклеотидом или приведенной в контакт с контрольным олигонуклеотидом). В некоторых вариантах осуществления контрольное количество или уровень экспрессии *NR1H3* в контрольной клетке или популяции клеток заранее определены, так что контрольное количество или уровень не нужно измерять в каждом случае выполнения анализа или методики. Заранее определенный уровень или значение могут принимать различные формы. В некоторых вариантах осуществления заранее определенный уровень или значение могут представлять собой одно пороговое значение, такое как медианное или среднее значение.

В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт или доставка описанного в данном документе олигонуклеотида (например, олигонуклеотида для RNAi) в клетку или популяцию клеток приводит к снижению экспрессии *NR1H3* в клетке или популяции клеток, не приведенной в контакт с олигонуклеотидом или приведенной в контакт с контрольным олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *NR1H3* составляет приблизительно 1% или меньше, приблизительно 5% или меньше, приблизительно 10% или меньше, приблизительно 15% или меньше, приблизительно 20% или меньше, приблизительно 25% или меньше, приблизительно 30% или меньше, приблизительно 35% или меньше, приблизительно 40% или меньше, приблизительно 45% или меньше, приблизительно 50% или меньше, приблизительно 55% или меньше, приблизительно 60% или меньше, приблизительно 70% или меньше, приблизительно 80% или меньше или приблизительно 90% или меньше относительно контрольного количества или уровня экспрессии *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления контрольное количество или уровень экспрессии *NR1H3* представляет собой количество или

уровень mRNA *NR1H3* и/или белка *NR1H3* в клетке или популяции клеток, не приведенной в контакт с олигонуклеотидом, предусмотренным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эффект доставки олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, в клетку или популяцию клеток согласно способу, предусмотренному в данном документе, оценивают по истечении любого конечного периода или количества времени (например, минут, часов, дней, недель, месяцев). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию *NR1H3* определяют в клетке или популяции клеток через по меньшей мере приблизительно 4 часа, приблизительно 8 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 24 часа или по меньшей мере приблизительно 1 день, приблизительно 2 дня, приблизительно 3 дня, приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 11 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 13 дней, приблизительно 14 дней, приблизительно 21 день, приблизительно 28 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 42 дня, приблизительно 49 дней, приблизительно 56 дней, приблизительно 63 дня, приблизительно 70 дней, приблизительно 77 дней или приблизительно 84 дня или больше после приведения в контакт или доставки олигонуклеотида в клетку или популяцию клеток. В некоторых вариантах осуществления экспрессию *NR1H3* определяют в клетке или популяции клеток через по меньшей мере приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев или приблизительно 6 месяцев или больше после приведения в контакт или доставки олигонуклеотида в клетку или популяцию клеток.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), доставляют в форме трансгена, который сконструирован для экспрессии в клетке олигонуклеотида или нитей, содержащих олигонуклеотид (например, его смысловой и антисмысловой нитей). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, доставляют с использованием трансгена, сконструированного для экспрессии любого олигонуклеотида, раскрытого в данном документе. Трансгены можно доставлять с использованием вирусных векторов (например, аденовируса,

ретровируса, вируса осповакцины, поксвируса, аденоассоциированного вируса или вируса простого герпеса) или невирусных векторов (например, плазмид или синтетических mRNA). В некоторых вариантах осуществления трансгены можно вводить субъекту непосредственно путем инъекции.

Способы лечения

Настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi) для применения в качестве лекарственного препарата, в частности для применения в способе лечения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией *NR1H3*. Настоящее изобретение также предусматривает олигонуклеотиды для применения или адаптируемые для применения в лечении субъекта (например, человека, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*), которому принесет пользу снижение экспрессии *NR1H3*. В некоторых отношениях настоящее изобретение предусматривает олигонуклеотиды для применения или адаптированные для применения в лечении субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*. Настоящее изобретение также предусматривает олигонуклеотиды для применения или адаптируемые для применения в изготовлении лекарственного препарата или фармацевтической композиции для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды для применения или адаптируемые для применения нацеливаются на mRNA *NR1H3* и снижают экспрессию *NR1H3* (например, посредством пути RNAi). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды для применения или адаптируемые для применения нацеливаются на mRNA *NR1H3* и снижают количество или уровень mRNA *NR1H3*, белка *NR1H3* и/или активности *NR1H3*.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, или который предрасположен к нему, выбирают для лечения с помощью олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi). В некоторых вариантах

осуществления способ включает отбор индивидуума, у которого имеется маркер (например, биомаркер) заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*, или предрасположенности к нему, такой как без ограничения mRNA *NR1H3*, белок *NR1H3* или их комбинация. Сходным образом и как подробно описано ниже, некоторые варианты осуществления способов, предусмотренных в настоящем изобретении, включают такие стадии как измерение или получение исходного значения для маркера экспрессии *NR1H3* (например, mRNA *NR1H3*), а затем сравнение такого полученного значения с одним или более другими исходными значениями или значениями, полученными после введения субъекту олигонуклеотида, для оценки эффективности лечения.

Настоящее изобретение также предусматривает способы лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, имеется подозрение на его наличие или риск его развития, с помощью олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе. В некоторых отношениях настоящее изобретение предусматривает способы лечения или ослабления начала или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*, с использованием олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе. В других аспектах настоящее изобретение предусматривает способы достижения одного или более терапевтических преимуществ у субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, с использованием олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, субъект получает лечение путем введения терапевтически эффективного количества любого одного или более олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает снижение экспрессии *NR1H3*. В некоторых вариантах осуществления субъект получает терапевтическое лечение. В некоторых вариантах осуществления субъект получает профилактическое лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, один или более олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе (например, олигонуклеотидов для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую один или более олигонуклеотидов, вводят субъекту, у которого имеется

заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, так что экспрессия *NR1H3* у субъекта снижается, за счет чего осуществляется лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень mRNA *NR1H3* у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень белка *NR1H3* у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления степень или уровень активности *NR1H3* у субъекта снижается.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с *NR1H3*, так что экспрессия *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с экспрессией *NR1H3* до введения одного или более олигонуклеотидов или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления экспрессия *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с экспрессией *NR1H3* у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид, или олигонуклеотиды, или фармацевтическую композицию, или получающего контрольный олигонуклеотид или олигонуклеотиды, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид или олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с

экспрессией *NR1H3*, так что количество или уровень mRNA *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем mRNA *NR1H3* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень mRNA *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем mRNA *NR1H3* у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид, или олигонуклеотиды, или фармацевтическую композицию, или получающего контрольный олигонуклеотид или олигонуклеотиды, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид или олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, так что количество или уровень белка *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем белка *NR1H3* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень белка *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%,

приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем белка *NR1H3* у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид, или олигонуклеотиды, или фармацевтическую композицию, или получающего контрольный олигонуклеотид, олигонуклеотиды, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид или олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi), предусмотренные в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с *NR1H3*, так что степень или уровень активности/экспрессии гена *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем активности *NR1H3* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления степень или уровень активности *NR1H3* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению со степенью или уровнем активности *NR1H3* у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

Подходящие способы определения экспрессии *NR1H3*, количества или уровня mRNA *NR1H3*, белка *NR1H3*, активности *NR1H3* или биомаркера, связанного с

модуляцией экспрессии *NR1H3*, или биомаркера, на который влияет экспрессия *NR1H3* (например, биомаркера плазмы крови), у субъекта или в образце, полученном от субъекта, известны из уровня техники. Кроме того, приведенные в данном документе примеры иллюстрируют способы определения экспрессии *NR1H3*.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия *NR1H3*, количество или уровень mRNA *NR1H3*, белка *NR1H3*, активности *NR1H3* или биомаркера, связанного с модуляцией экспрессии *NR1H3*, или биомаркера, на который влияет экспрессия *NR1H3*, или любая их комбинация снижается в клетке (например, гепатоците), популяции или группе клеток (например, органоиде), органе (например, печени), крови или ее фракции (например, плазме крови), ткани (например, ткани печени), образце (например, образце биопсии печени) или в любом подходящем биологическом материале, полученном от субъекта или выделенном из организма субъекта. В некоторых вариантах осуществления экспрессия *NR1H3*, количество или уровень mRNA *NR1H3*, белка *NR1H3*, активности *NR1H3* или биомаркера, связанного с модуляцией экспрессии *NR1H3*, или биомаркера, на который влияет экспрессия *NR1H3*, или любая их комбинация снижается в более чем одном типе клеток (например, гепатоците и одном или более других типах клеток), более чем одной группе клеток, более чем одном органе (например, печени и одном или более других органах), более чем одной фракции крови (например, плазме крови и одной или более других фракций крови), более чем одном типе ткани (например, ткани печени и одном или более других типах ткани) или более чем одном типе образца (например, образце биопсии печени и одном или более других типах образца биопсии).

Благодаря своей высокой специфичности олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для dsRNAi), специфически нацеливаются на mRNA целевых генов (например, mRNA *NR1H3*) из клеток и ткани(тканей) или органа(органов) (например, печени). При предупреждении заболевания целевой ген может представлять собой ген, который необходим для инициации или поддержания заболевания или который был идентифицирован как ассоциированный с более высоким риском возникновения заболевания. При лечении заболевания олигонуклеотид можно привести в контакт с клетками, тканью(тканями) или органом(органами) (например, печенью), в которых проявляется заболевание или которые ответственны за его опосредование. Например, олигонуклеотид (например,

олигонуклеотид для RNAi), в значительной степени идентичный всему или части гена дикого типа (*m. e.* нативного) или мутированного гена, ассоциированного с нарушением или состоянием, ассоциированным с экспрессией *NR1H3*, может быть приведен в контакт или введен в клетку или ткань представляющего интерес типа, такую как гепатоцит или другая клетка печени.

В некоторых вариантах осуществления целевой ген может представлять собой целевой ген любого млекопитающего, например, целевой ген человека. Любой целевой ген можно подвергнуть сайленсингу согласно способу, описанному в данном документе.

Способы, описанные в данном документе, обычно включают введение субъекту эффективного количества олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (например, олигонуклеотида для RNAi), то есть количества, которое приводит к достижению требуемого эффекта или генерирует его. Терапевтически приемлемое количество может представлять собой количество, которое обеспечивает терапевтическое лечение заболевания или нарушения. Подходящая дозировка для любого субъекта будет зависеть от определенных факторов, включая размер субъекта, площадь поверхности тела, возраст, композицию, подлежащую введению, активный ингредиент(ингредиенты) в композиции, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, вводимые одновременно.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят любую из композиций, предусмотренных в данном документе (например, композицию, содержащую олигонуклеотид для RNAi, описанный в данном документе), либо энтерально (например, перорально, через желудочный зонд для кормления, через дуоденальный зонд для кормления, через гастростому или ректально), парентерально (например, путем подкожной инъекции, внутривенной инъекции или инфузии, внутриартериальной инъекции или инфузии, внутрикостной инфузии, внутримышечной инъекции, интрацеребральной инъекции, интрацеребровентрикулярной инъекции, интратекально), местно (например, на кожу, путем ингаляции, с помощью глазных капель или через слизистую оболочку) или путем прямой инъекции в целевой орган (например, печень субъекта). Обычно олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, вводят внутривенно или подкожно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят отдельно или в комбинации. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, вводят в комбинации одновременно, последовательно (в любом порядке) или с перерывами. Например, два олигонуклеотида можно вводить совместно одновременно. В качестве альтернативы можно ввести один олигонуклеотид, а затем через некоторое время (например, один час, один день, одну неделю или один месяц) ввести второй олигонуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармакологически активными веществами. В некоторых вариантах осуществления дополнительные фармакологически активные вещества выбраны, например, из антидиабетических средств, средств против ожирения, средств, регулирующих аппетит, антигипертензивных средств, средств.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, представляет собой человека или примата, отличного от человека, или другого субъекта-млекопитающего. Другие иллюстративные субъекты включают домашних животных, таких как собаки и кошки; домашний скот, такой как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, козы и куры, и животных, таких как мыши, крысы, морские свинки и хомяки.

Наборы

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), и инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по применению набора и/или любого его компонента. В некоторых вариантах осуществления набор содержит в подходящем контейнере олигонуклеотид,

предусмотренный в данном документе, один или более контролей и различные буферы, реагенты, ферменты и другие стандартные ингредиенты, широко известные из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления контейнер содержит по меньшей мере один флакон, лунку, тестовую пробирку, колбу, бутылку, шприц или другое приспособление внутри контейнера, в которое помещают олигонуклеотид, а в некоторых случаях распределяют его на аликвоты подходящим образом. В некоторых вариантах осуществления, если предусмотрен дополнительный компонент, набор содержит дополнительные контейнеры, в которые помещают этот компонент. Наборы также могут содержать приспособления для содержания олигонуклеотида и любого другого реагента плотно закрытыми для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать пластмассовые контейнеры, полученные литьем под давлением или выдувным формованием, в которых хранятся требуемые флаконы. Контейнеры и/или наборы могут включать маркировку с инструкциями по применению и/или предупреждениями.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), и фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, и инструкции для лечения или замедления прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*, у нуждающегося в этом субъекта.

Определения

Используемый в данном документе термин «антисмысловой олигонуклеотид» охватывает молекулу на основе нуклеиновой кислоты, которая содержит последовательность, комплементарную всей или части целевой mRNA, в частности затравочную последовательность, за счет чего способна образовывать дуплекс с mRNA. Таким образом, используемый в данном документе термин «антисмысловой олигонуклеотид» может относиться к «ингибитору на основе комплементарной нуклеиновой кислоты».

Используемый в данном документе термин «примерно» или «приблизительно», применяемый в отношении одной или нескольких величин, представляющих интерес,

относится к величине, которая является сходной с указанной эталонной величиной. В определенных вариантах осуществления «приблизительно» относится к диапазону значений, находящихся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любую сторону (большую или меньшую) от указанного эталонного значения, если иное не указано или не очевидно из контекста (за исключением случаев, в которых такое число будет превышать 100% от возможного значения).

Используемые в данном документе термины «вводить», «осуществление введения», «введение» и тому подобные относятся к предоставлению субъекту вещества (например, олигонуклеотида) таким образом, который является фармакологически пригодным (например, для лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта).

Используемые в данном документе термины «ослаблять», «осуществление ослабления», «ослабление» и тому подобные относятся к снижению проявления или эффективной остановке. В качестве неограничивающего примера, один или более способов лечения, предусмотренных в данном документе, способны снизить или эффективно остановить возникновение или прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или системной красной волчанки у субъекта. Примером такого ослабления может быть, например, снижение одного или более аспектов (например, симптомов, тканевых характеристик и клеточной, воспалительной или иммунологической активности и т. п.) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или системной красной волчанки, отсутствие выявляемого прогрессирования (ухудшения) одного или более аспектов жировой болезни печени или системной красной волчанки или отсутствие выявляемых аспектов неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или системной красной волчанки у субъекта, если в ином случае их можно было бы ожидать.

Используемый в данном документе термин «комплементарный» относится к структурной взаимосвязи между двумя нуклеотидами (например, в двух противопоставленных нуклеиновых кислотах или в противопоставленных участках одной нити нуклеиновой кислоты), которая позволяет этим двум нуклеотидам образовывать пару оснований друг с другом. Например, пуриновый нуклеотид одной

нуклеиновой кислоты, который комплементарен пиримидиновому нуклеотиду противопоставленной нуклеиновой кислоты, может образовывать с ним пару оснований посредством образования водородных связей друг с другом. В некоторых вариантах осуществления комплементарные нуклеотиды могут образовывать пары оснований согласно Уотсону-Крику или любым другим способом, который позволяет образовывать стабильные дуплексы. В некоторых вариантах осуществления две нуклеиновые кислоты могут содержать участки из нескольких нуклеотидов, которые комплементарны друг другу, с образованием участков комплементарности, как описано в данном документе.

Используемый в данном документе термин «дезоксирибонуклеотид» относится к нуклеотиду, содержащему водород вместо гидроксила в 2'-положении его пентозного сахара по сравнению с рибонуклеотидом. Модифицированный дезоксирибонуклеотид представляет собой дезоксирибонуклеотид с одной или более модификациями или заменами атомов, отличных от 2'-положения, включая модификации или замены сахара, фосфатной группы или основания или внутри них.

Используемый в данном документе термин «двухнитевой олигонуклеотид» или «ds олигонуклеотид» относится к олигонуклеотиду, который находится в практически дуплексной форме. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексного участка(участков) двухнитевого олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов нитей нуклеиновой кислоты, не связанных ковалентно. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексного участка(участков) двухнитевого олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов нитей нуклеиновой кислоты, которые ковалентно связаны. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексного участка(участков) двухнитевого олигонуклеотида образуется на одной нити нуклеиновой кислоты, которая свернута (например, посредством шпильки) с образованием комплементарных антипараллельных последовательностей нуклеотидов, которые образуют пары оснований друг с другом. В некоторых вариантах осуществления двухнитевой олигонуклеотид содержит две нити нуклеиновой кислоты, не связанные ковалентно, которые образуют полный дуплекс друг с другом. Однако в некоторых

вариантах осуществления двухнитевой олигонуклеотид содержит две нити нуклеиновой кислоты, не связанные ковалентно, которые образуют частичный дуплекс (например, содержат выступы на одном или обоих концах). В некоторых вариантах осуществления двухнитевой олигонуклеотид содержит антипараллельную последовательность нуклеотидов, которые являются частично комплементарными, и, таким образом, могут иметь одну или более ошибок спаривания, которые могут включать внутренние ошибки спаривания или концевые ошибки спаривания.

Используемый в данном документе термин «дуплекс» в отношении нуклеиновых кислот (например, олигонуклеотидов) относится к структуре, образованной посредством комплементарного спаривания оснований двух антипараллельных последовательностей нуклеотидов.

Используемый в данном документе термин «вспомогательное вещество» относится к нетерапевтическому средству, которое может быть включено в композицию, например, для обеспечения или содействия достижению требуемой консистенции или стабилизирующего эффекта.

Используемый в данном документе термин «гепатоцит» или «гепатоциты» относится к клеткам паренхимных тканей печени. Эти клетки составляют приблизительно 70—85% массы печени и продуцируют сывороточный альбумин, FBN и протромбиновую группу факторов свертывания крови (за исключением факторов 3 и 4). Маркеры клеток гепатоцитарной линии дифференцировки включают без ограничения транстиретин (Ttr), глутаминсинтетазу (Glul), ядерный фактор гепатоцитов 1a (Hnf1a) и ядерный фактор гепатоцитов 4a (Hnf4a). Маркеры зрелых гепатоцитов могут включать без ограничения цитохром P450 (Cyp3a11), фумарилацетоацетатгидролазу (Fah), глюкозо-6-фосфат (G6p), альбумин (Alb) и OC2-2F8. См., например, Huch *et al.* NATURE (2013); 494: 247—50.

Используемый в данном документе термин «гепатотоксическое средство» относится к химическому соединению, вирусу или другому веществу, которое само по себе токсично для печени или может подвергаться превращению с образованием метаболита, который является токсичным для печени. Гепатотоксические средства могут включать без ограничения четыреххлористый углерод (CCl₄), ацетаминофен

(парацетамол), винилхлорид, мышьяк, хлороформ, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (такие как аспирин и фенилбутазон).

Используемый в данном документе термин «*NR1H3*» относится к гену, который кодирует белок, представляющий собой X-рецептор печени альфа или LXR-альфа. LXR-альфа представляет собой ядерный рецепторный белок, который кодируется геном *NR1H3* (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, представитель 3). Термин «*NR1H3*» предназначен для обозначения всех изоформ, если не указано иное.

Используемый в данном документе термин «лабильный линкер» относится к линкеру, который способен расщепляться (например, при кислом pH). Термин «достаточно стабильный линкер» относится к линкеру, который не может быть легко расщеплен.

Используемый в данном документе термин «воспаление печени» или «гепатит» относится к физическому состоянию, при котором печень становится опухшей, дисфункциональной и/или болезненной, особенно в результате повреждения или инфекции, что может быть вызвано воздействием гепатотоксического средства. Симптомы могут включать желтуху (пожелтение кожи или глаз), усталость, слабость, тошноту, рвоту, снижение аппетита и потерю веса. Воспаление печени, если его не лечить, может прогрессировать до фиброза, цирроза, печеночной недостаточности или рака печени.

Используемый в данном документе термин «фиброз печени» или «печеночный фиброз» относится к чрезмерному накоплению в печени белков внеклеточного матрикса, которые могут включать коллагены (I, III и IV), FBN, ундулин, эластин, ламинин, гиалуронан и протеогликаны, возникающему в результате воспаления и гибели клеток печени. Фиброз печени, если его не лечить, может прогрессировать до цирроза, печеночной недостаточности или рака печени.

Используемый в данном документе термин «петля» относится к неспаренному участку нуклеиновой кислоты (например, олигонуклеотида), который фланкирован двумя антипараллельными участками нуклеиновой кислоты, которые в достаточной степени комплементарны друг другу, так что в соответствующих условиях гибридизации (например, в фосфатном буфере, в клетке) эти два антипараллельных

участка, которые фланкируют неспаренный участок, гибридизируются с образованием дуплекса (называемого «стеблем»).

Используемый в данном документе термин «метаболический синдром» или «метаболическое заболевание печени» относится к нарушению, характеризующемуся группой ассоциированных медицинских состояний и ассоциированных патологий, включая без ограничения следующие медицинские состояния: абдоминальное ожирение, повышенное кровяное давление, повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак, высокие уровни триглицеридов в сыворотке крови, фиброз печени и низкие уровни липопротеинов высокой плотности (HDL). Используемый в данном документе термин метаболический синдром или метаболическое заболевание печени может охватывать широкий спектр прямых и косвенных проявлений, заболеваний и патологий, ассоциированных с метаболическим синдромом и метаболическим заболеванием печени, при этом в настоящем документе используется расширенный перечень состояний.

Используемый в данном документе термин «модифицированная межнуклеотидная связь» относится к межнуклеотидной связи, имеющей одну или более химических модификаций по сравнению с эталонной межнуклеотидной связью, предусматривающей фосфодиэфирную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит связь, не встречающуюся в природе. Обычно модифицированная межнуклеотидная связь придает одно или более требуемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует модифицированная межнуклеотидная связь. Например, модифицированная межнуклеотидная связь может улучшать термическую стабильность, устойчивость к деградации, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступность, биоактивность, снижение иммуногенности и т. п.

Используемый в данном документе термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему одну или более химических модификаций по сравнению с соответствующим эталонным нуклеотидом, выбранным из аденинрибонуклеотида, гуанинрибонуклеотида, цитозинрибонуклеотида, урацилрибонуклеотида, адениндезоксирибонуклеотида, гуаниндезоксирибонуклеотида, цитозиндезоксирибонуклеотида и тимидиндезоксирибонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления

модифицированный нуклеотид представляет собой нуклеотид, не встречающийся в природе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид имеет одну или более химических модификаций в своем сахаре, нуклеиновом основании и/или фосфатной группе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит один или более химических фрагментов, конъюгированных с соответствующим эталонным нуклеотидом. Обычно модифицированный нуклеотид придает одно или более требуемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует модифицированный нуклеотид. Например, модифицированный нуклеотид может улучшать термическую стабильность, устойчивость к деградации, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступность, биоактивность, снижение иммуногенности и т. п.

Используемый в данном документе термин «структура, представляющая собой тетрапетлю с разрывом» относится к структуре олигонуклеотида для RNAi, которая характеризуется отдельными смысловой (сопровождающей) и антисмысловой (направляющей) нитями, в которой смысловая нить содержит участок комплементарности с антисмысловой нитью и в которой по меньшей мере одна из нитей, обычно смысловая нить, содержит тетрапетлю в конфигурации, которая позволяет стабилизировать соседний участок стебля, образованный в пределах по меньшей мере одной нити.

Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид» относится к короткой нуклеиновой кислоте (например, длиной менее приблизительно 100 нуклеотидов). Олигонуклеотид может быть однонитевым (ss) или двухнитевым (ds). Олигонуклеотид может содержать дуплексные участки или не содержать их. В качестве группы неограничивающих примеров олигонуклеотид может представлять собой без ограничения малую интерферирующую РНК (siRNA), микроРНК (miRNA), короткую шпилечную РНК (shRNA), интерферирующую РНК, представляющую собой субстрат эндонуклеазы dicer (DsiRNA), антисмысловой олигонуклеотид, короткую siRNA или ss siRNA. В некоторых вариантах осуществления двухнитевая (dsRNA) представляет собой олигонуклеотид для RNAi.

Используемый в данном документе термин «выступ» относится к концевому нуклеотиду(нуклеотидам), не спаривающемуся с основанием, образуемому в результате того, что одна нить или участок простирается за пределы конца

комплементарной нити, с которой эта одна нить или участок образует дуплекс. В некоторых вариантах осуществления выступ содержит один или более неспаренных нуклеотидов, простирающихся от дуплексного участка на 5'-конце или 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления выступ представляет собой 3'- или 5'-выступ в антисмысловой нити или смысловой нити олигонуклеотида.

Используемый в данном документе термин «аналог фосфата» относится к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и/или стерические свойства фосфатной группы. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата располагается на 5'-концевом нуклеотиде олигонуклеотида вместо 5'-фосфата, который часто является чувствительным ферментативному удалению. В некоторых вариантах осуществления аналог 5'-фосфата содержит связь, устойчивую к фосфатазам. Примеры аналогов фосфата включают без ограничения 5'-фосфонаты, такие как 5'-метилфосфонат (5'-MP) и 5'-(Е)-винилфосфонат (5'-VP). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит аналог фосфата в положении 4'-углерода сахара (упоминается в данном документе как «аналог 4'-фосфата») при 5'-концевом нуклеотиде. Примером аналога 4'-фосфата является оксиметилфосфонат, в котором атом кислорода оксиметильной группы связан с сахарным фрагментом (например, по его 4'-углероду) или его аналогом. См., например, предварительные заявки на патент США №№ 62/383207 (подана 2 сентября 2016 года) и 62/393401 (подана 12 сентября 2016 года). Другие модификации были разработаны для 5'-конца олигонуклеотидов (см., например, международную заявку на патент № WO 2011/133871; патент США № 8927513 и Prakash *et al.* NUCLEIC ACIDS RES. (2015); 43: 2993—3011).

Используемый в данном документе термин «пониженная экспрессия» гена (например, *NR1H3*) относится к снижению количества или уровня РНК-транскрипта (например, mRNA *NR1H3*) или белка, кодируемого геном, и/или к снижению степени или уровня активности гена в клетке, популяции клеток, образце или у субъекта по сравнению с соответствующим эталоном (например, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом). Например, действие по приведению в контакт клетки с олигонуклеотидом, предусмотренным в данном документе (например, олигонуклеотидом, содержащим антисмысловую нить, характеризующуюся нуклеотидной последовательностью, которая комплементарна нуклеотидной

последовательности, содержащей mRNA *NR1H3*), может привести к снижению количества или уровня mRNA, белка и/или активности *NR1H3* (например, посредством деградации mRNA *NR1H3* по пути RNAi) по сравнению с клеткой, которая не обработана олигонуклеотидом. Сходным образом и как используется в данном документе, термин «снижение экспрессии» относится к действию, которое приводит к снижению экспрессии гена (например, *NR1H3*).

Используемый в данном документе термин «снижение экспрессии *NR1H3*» относится к снижению количества или уровня mRNA *NR1H3*, белка *NR1H3* и/или активности *NR1H3* в клетке, популяции клеток, образце или у субъекта по сравнению с соответствующим эталоном (например, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом).

Используемый в данном документе термин «участок комплементарности» относится к последовательности нуклеотидов нуклеиновой кислоты (например, олигонуклеотида), которая в достаточной степени комплементарна антипараллельной последовательности нуклеотидов, чтобы обеспечить гибридизацию между двумя последовательностями нуклеотидов в соответствующих условиях гибридизации (например, в фосфатном буфере, в клетке и т. п.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит нацеливающую последовательность, содержащую участок комплементарности целевой последовательности mRNA.

Используемый в данном документе термин «рибонуклеотид» относится к нуклеотиду, содержащему в качестве пентозного сахара рибозу, которая содержит гидроксильную группу в своем 2'-положении. Модифицированный рибонуклеотид представляет собой рибонуклеотид с одной или более модификациями или заменами атомов, отличных от 2'-положения, включая модификации или замены рибозы, фосфатной группы или основания или внутри них.

Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид для RNAi» относится либо к (а) двухнитевому олигонуклеотиду, содержащему смысловую нить (сопровождающую) и антисмысловую нить (направляющую), в котором антисмысловая нить или часть антисмысловой нити используется эндонуклеазой *Argonaute 2* (*Ago2*) при расщеплении целевой mRNA (например, mRNA *NR1H3*), либо

к (b) однонитевому олигонуклеотиду, содержащему одну антисмысловую нить, где эта антисмысловая нить (или часть этой антисмысловой нити) используется эндонуклеазой Ago2 при расщеплении целевой mRNA (например, mRNA *NR1H3*).

Используемый в данном документе термин «нить» относится к одной непрерывной последовательности нуклеотидов, связанных между собой межнуклеотидными связями (например, фосфодиэфирными связями или фосфоротиоатными связями). В некоторых вариантах осуществления у нити имеется два свободных конца (например, 5'-конец и 3'-конец).

Используемый в данном документе термин «субъект» означает любое млекопитающее, включая мышей, кроликов и людей. В одном варианте осуществления субъектом является человек или ННР. Более того, термины «индивидуум» или «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо с термином «субъект».

Используемый в данном документе термин «синтетический» относится к нуклеиновой кислоте или другой молекуле, которая синтезирована искусственно (например, с использованием оборудования (например, твердотельного синтезатора нуклеиновых кислот)) или которая иным образом не получена из природного источника (например, клетки или организма), который обычно продуцирует эту молекулу.

Используемый в данном документе термин «нацеливающий лиганд» относится к молекуле (например, углеводу, аминсахару, холестерину, полипептиду или липиду), которая селективно связывается с когнатной молекулой (например, рецептором) представляющей интерес клетки или ткани и которую можно конъюгировать с другим веществом для целей нацеливания этого другого вещества на представляющую интерес ткань или клетку. Например, в некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд может быть конъюгирован с олигонуклеотидом для целей нацеливания олигонуклеотида на конкретную представляющую интерес ткань или клетку. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд селективно связывается с рецептором клеточной поверхности. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд, конъюгированный с олигонуклеотидом, облегчает доставку олигонуклеотида в

конкретную клетку посредством селективного связывания с рецептором, экспрессируемым на поверхности клетки, и эндосомальной интернализации клеткой комплекса, содержащего олигонуклеотид, нацеливающий лиганд и рецептор. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд конъюгируют с олигонуклеотидом посредством линкера, который расщепляется после клеточной интернализации или в ходе нее, так что олигонуклеотид высвобождается от нацеливающего лиганда в клетке. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд содержит по меньшей мере один фрагмент GalNAc и нацеливается на печень и клетки печени человека (например, гепатоциты человека).

Используемый в данном документе термин «тетрапетля» относится к петле, которая повышает стабильность соседнего дуплекса, образованного путем гибридизации фланкирующих последовательностей нуклеотидов. Повышение стабильности обнаруживается по повышению температуры плавления (T_m) дуплекса соседнего стебля, которая выше, чем T_m дуплекса соседнего стебля, ожидаемая в среднем для набора петель сопоставимой длины, состоящих из случайно выбранных последовательностей нуклеотидов. Например, тетрапетля может придать T_m , составляющую по меньшей мере приблизительно 50°C , по меньшей мере приблизительно 55°C , по меньшей мере приблизительно 56°C , по меньшей мере приблизительно 58°C , по меньшей мере приблизительно 60°C , по меньшей мере приблизительно 65°C или по меньшей мере приблизительно 75°C в 10 мМ Na_2HPO_4 , шпильке, состоящей из дуплекса длиной по меньшей мере 2 пары оснований (п. о.). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля может придать T_m , составляющую по меньшей мере приблизительно 50°C , по меньшей мере приблизительно 55°C , по меньшей мере приблизительно 56°C , по меньшей мере приблизительно 58°C , по меньшей мере приблизительно 60°C , по меньшей мере приблизительно 65°C или по меньшей мере приблизительно 75°C в 10 мМ NaH_2PO_4 , шпильке, состоящей из дуплекса длиной по меньшей мере 2 пары оснований (п. о.). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля может стабилизировать п. о. в соседнем дуплексе стебля за счет стекинг-взаимодействий. Кроме того, взаимодействия между нуклеотидами в тетрапетле включают без ограничения спаривание оснований не по Уотсону-Крику, стекинг-взаимодействия, водородные связи и контактные взаимодействия (Cheong *et al.* NATURE (1990); 346: 680—82 и Heus & Pardi SCIENCE (1991); 253: 191—94). В

некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит 3—6 нуклеотидов или состоит из них и обычно составляет от 4 до 5 нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления тетрапетля содержит 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов, которые могут быть модифицированы или могут быть не модифицированы (например, которые могут быть конъюгированы или могут быть не конъюгированы с нацеливающим фрагментом), или состоит из них. В одном варианте осуществления тетрапетля состоит из 4 нуклеотидов. В тетрапетле можно использовать любой нуклеотид, и для таких нуклеотидов можно использовать стандартные символы согласно IUPAC-IUB, как описано в Cornish-Bowden NUCLEIC ACIDS RES. (1985); 13: 3021—30. Например, букву «N» можно использовать для обозначения того, что любое основание может находиться в данном положении, букву «R» можно использовать для обозначения того, что А (аденин) или G (гуанин) могут находиться в данном положении, и «B» можно использовать для обозначения того, что C (цитозин), G (гуанин) или T (тимин) могут находиться в данном положении. Примеры тетрапетель включают семейство тетрапетель UNCG (например, UUCG), семейство тетрапетель GNRA (например, GAAA) и тетрапетлю CUUG (Woese *et al.* PROC. NATL. ACAD. SCI. USA (1990); 87: 8467—71; Antao *et al.* NUCLEIC ACIDS RES. (1991); 19: 5901—05). Примеры тетрапетель ДНК включают семейство тетрапетель d(GNNA) (например, d(GTTA)), семейство тетрапетель d(GNRA), семейство тетрапетель d(GNAB), семейство тетрапетель d(CNNG) и семейство тетрапетель d(TNCG) (например, d(TTCG)). См. например, Nakano *et al.* Biochem. (2002); 41: 14281—92; Shinji *et al.* NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU (2000); 78: 731. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержится внутри структуры, представляющей собой тетрапетлю с разрывом.

Используемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» относится к действию по оказанию помощи субъекту, нуждающемуся в этом, например, путем введения субъекту терапевтического средства (например, олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе), в целях улучшения здоровья и/или общего состояния субъекта по отношению к существующему состоянию (например, заболеванию, нарушению) или для предупреждения или снижения вероятности возникновения состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение частоты или тяжести по меньшей мере одного признака, симптома или

фактора, способствующего состоянию (например, заболеванию, нарушению), испытываемому субъектом.

ПРИМЕРЫ

Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, представленные в следующих примерах, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что могут быть внесены различные изменения, а эквиваленты могут быть заменены без отклонения от истинной сущности и объема настоящего изобретения. Кроме того, следующие примеры предложены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом. Кроме того, могут быть внесены изменения для адаптации к ситуации, материалу, составу вещества, способу, стадии или стадиям способа, цели, сущности и объему настоящего изобретения. Предполагается, что все такие изменения находятся в пределах объема настоящего изобретения. Были использованы стандартные методики, хорошо известные из уровня техники, или методики, конкретно описанные ниже.

Пример 1. Получение олигонуклеотидов для RNAi

Синтез и очистка олигонуклеотидов

Олигонуклеотиды (олигонуклеотиды для RNAi), описанные в предыдущих примерах, синтезируют химическим путем с использованием способов, описанных в данном документе. Обычно олигонуклеотиды для RNAi синтезируют с использованием способов твердофазного синтеза олигонуклеотидов, как описано для 19—23-мерных siRNA (см., например, Scaringe *et al.* NUCLEIC ACIDS RES. (1990); 18: 5433—41 и Usman *et al.* J. AM. CHEM. SOC. (1987); 109: 7845—45; см. также патенты США №№ 5804683; 5831071; 5998203; 6008400; 6111086; 6117657; 6353098; 6362323; 6437117 и 6469158), в дополнение к использованию известного фосфорамидитного синтеза (см., например, Hughes and Ellington, COLD SPRING HARB. PERSPECT. BIOL. (2017); 9(1): a023812; Beaucage S.L., Caruthers M.H. *Studies on Nucleotide Chemistry V*:

Deoxynucleoside Phosphoramidites—A New Class of Key Intermediates for Deoxypolynucleotide Synthesis, TETRAHEDRON LETT. (1981); 22: 1859—62. doi:10.1016/S0040-4039(01)90461-7). Олигонуклеотиды для dsRNAi, содержащие 19-мерную коровую последовательность, форматировали с получением конструкций, содержащих 25-мерную смысловую нить и 27-мерную антисмысловую нить, для обеспечения процессинга с помощью механизма RNAi. 19-Мерная коровая последовательность является комплементарной участку mRNA NR1H3.

Отдельные нити РНК синтезировали и очищали посредством HPLC в соответствии со стандартными методами (Integrated DNA Technologies; Коралвилл, Айова). Например, РНК-олигонуклеотиды синтезировали с использованием твердофазной фосфорамидитной химии, удаляли защитные группы и обессоливали на колонках NAP-5 (Amersham Pharmacia Biotech; Пискатауэй, Нью-Джерси) с использованием стандартных методик (Damha & Olgivie, METHODS MOL. BIOL. (1993); 20: 81—114; Wincott *et al.* NUCLEIC ACIDS RES. (1995); 23: 2677—84). Олигомеры очищали с использованием ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (IE-HPLC) на колонке Amersham Source 15Q (1,0 см × 25 см; Amersham Pharmacia Biotech) с использованием 15-минутного ступенчато-линейного градиента. Градиент варьировался от 90:10 для буферов А:В до 52:48 для буферов А:В, где буфер А представляет собой 100 мМ Tris, рН 8,5, а буфер В представляет собой 100 мМ Tris, рН 8,5, 1 М NaCl. Образцы контролировали при 260 нм и пики, соответствующие полноразмерным молекулам олигонуклеотидов, собирали, объединяли, обессоливали на колонках NAP-5 и лиофилизировали.

Чистоту каждого олигомера определяли посредством капиллярного электрофореза (CE) на приборе Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Фуллертон, Калифорния). Капилляры для CE характеризуются внутренним диаметром 100 мкм и содержат гель 100R для ssDNA (Beckman-Coulter). Обычно приблизительно 0,6 нмоль олигонуклеотида вводили в капилляр, подвергали воздействию электрического поля напряжением 444 В/см и детектировали по УФ-поглощению при 260 нм. Денатурирующий буфер для анализа на основе Tris-борат-7-М-мочевина приобретали в Beckman-Coulter. Получали олигорибонуклеотиды, которые характеризовались чистотой, составляющей по меньшей мере 90%, согласно оценке посредством CE для использования в экспериментах, описанных ниже.

Идентичность соединений проверяли посредством времяпролетной масс-спектрографии с матричной лазерной десорбцией и ионизацией (MALDI-TOF) на биоспектрометрической рабочей станции Voyager DE™ (Applied Biosystems; Фостер-Сити, Калифорния) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Определяли относительные молекулярные массы всех олигомеров, часто в пределах 0,2% от ожидаемой молекулярной массы.

Получение дуплексов

Олигомеры однонитевой РНК ресуспендировали (например, в концентрации 100 мкМ) в буфере для дуплексов, состоящем из 100 мМ ацетата калия, 30 мМ HEPES, pH 7,5. Комплементарные смысловую и антисмысловую нити смешивали в равных молярных количествах с получением конечного раствора, например, 50 мкМ дуплекса. Образцы нагревали до 100°C в течение 5 минут в буфере для РНК (IDT) и перед использованием обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Олигонуклеотиды для RNAi хранили при -20°C. Олигомеры однонитевой РНК хранили в лиофилизированном виде или в воде без нуклеаз при -80°C.

Пример 2. Получение нацеливающихся на NR1H3 двухнитевых олигонуклеотидов для RNAi

Идентификация целевых последовательностей mRNA NR1H3

Представитель 3 группы Н подсемейства ядерных рецепторов 1 (NR1H3) представляет собой белок, который регулирует функцию макрофагов, липидный гомеостаз и воспаление. Для получения ингибиторов экспрессии *NR1H3* на основе олигонуклеотидов для RNAi использовали компьютерный алгоритм для компьютерной идентификации целевых последовательностей mRNA *NR1H3*, подходящих для анализа подавления экспрессии *NR1H3* посредством пути RNAi. С помощью алгоритма получали последовательности направляющих (антисмысловых) нитей олигонуклеотидов для RNAi, каждая из которых содержит участок комплементарности подходящей целевой последовательности *NR1H3* из mRNA *NR1H3* человека. Некоторые из последовательностей направляющих нитей, идентифицированные с помощью этого алгоритма, также были комплементарны

соответствующей целевой последовательности *NR1H3* из mRNA *NR1H3* обезьяны и/или мыши. Предполагается, что олигонуклеотиды для RNAi *NR1H3*, содержащие участок комплементарности гомологичным целевым последовательностям mRNA *NR1H3* со сходством нуклеотидных последовательностей, характеризуются способностью нацеливаться на гомологичные mRNA *NR1H3*.

Олигонуклеотиды для RNAi (в формате DsiRNA-олигонуклеотидов) получали, как описано в **примере 1**, для оценки *in vitro*. Каждую DsiRNA получали с одинаковым паттерном модификации и каждая из них содержит уникальную направляющую нить, содержащую участок комплементарности целевой последовательности *NR1H3*, идентифицированной с помощью этого алгоритма. Модификации смысловой и антисмысловой DsiRNA включали следующие модификации (*X* – любой нуклеотид; *m* – 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид; *r* – рибозил-модифицированный нуклеотид).

Смысловая нить:

rXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXXX

Антисмысловая нить:

mXmXmXmXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXmXmX

Клеточные анализы in vitro

Способность каждой из модифицированных DsiRNA в **таблице 1** снижать уровень mRNA *NR1H3* измеряли с использованием клеточных анализов *in vitro*. Вкратце, клетки Huh-7 человека, экспрессирующие эндогенный ген *NR1H3* человека, трансфицировали каждой из DsiRNA, перечисленных в **таблице 1**, при 1 нМ в отдельных лунках многолуночного планшета для культивирования клеток. Клетки поддерживали в течение 24 часов после трансфекции модифицированной DsiRNA и затем определяли количество оставшейся mRNA *NR1H3* из трансфицированных клеток с использованием анализа посредством RT-qPCR. В анализе использовали следующие праймеры и зонды, нормализованные относительно геометрического среднего значения для двух эталонных генов HPRT1 и SFRS9: прямой-1198 GTTATAACCGGGAAGACTTTGC (SEQ ID NO:1122); обратный-1326: TGATAGCAATGAGCAAGGCA (SEQ ID NO:1123); зонд-1253: ATGGCCCTGGAGAACTCGAAGATG (SEQ ID NO:1124). Пару праймеров

анализировали в отношении % оставшейся РНК, как показано в **таблице 1**. DsiRNA, приводящие к тому, что в клетках, трансфицированных с помощью DsiRNA, остается 10% mRNA *NR1H3* или меньше по сравнению с клетками, подвергнутыми ложной трансфекции, считались «попаданиями» DsiRNA. Анализ с применением клеток HuH-7, в котором оценивали способность DsiRNA, перечисленных в **таблице 1**, подавлять экспрессию *NR1H3*, позволил идентифицировать несколько кандидатных DsiRNA.

В совокупности эти результаты демонстрируют, что DsiRNA, разработанные для нацеливания на mRNA *NR1H3* человека, подавляют экспрессию *NR1H3* в клетках, как определено по снижению количества mRNA *NR1H3* в клетках, трансфицированных с помощью DsiRNA, по сравнению с контрольными клетками. Эти результаты демонстрируют, что нуклеотидные последовательности, содержащие DsiRNA, применимы для получения олигонуклеотидов для RNAi для подавления экспрессии *NR1H3*. Кроме того, эти результаты демонстрируют, что несколько целевых последовательностей mRNA *NR1H3* являются подходящими для опосредованного RNAi подавления экспрессии *NR1H3*.

Таблица 1. Результаты скрининга *in vitro*

			<i>NR1H3</i> -F1198	
SED ID NO (смысловая нить)	SED ID NO (антисмыслов ая нить)	Название DsiRNA	Остаток, %	SEM
1	385	NR1H3-764-784- 861	8,9	4,43
2	386	NR1H3-766-786- 863	16,25	3,11
3	387	NR1H3-789-809- 886	15,08	1,03
4	388	NR1H3-790-810- 887	18,74	3,03
5	389	NR1H3-791-811- 888	40,34	2,62

6	390	NR1H3-792-812-889	32,44	4,47
7	391	NR1H3-793-813-890	33,77	2,89
8	392	NR1H3-795-815-892	10,87	4,86
9	393	NR1H3-796-816-893	14,94	1,85
10	394	NR1H3-797-817-894	45,07	9,79
11	395	NR1H3-798-818-895	17,91	4,71
12	396	NR1H3-799-819-896	17,87	2,13
13	397	NR1H3-802-822-899	8,47	3,71
14	398	NR1H3-803-823-900	26,43	3,01
15	399	NR1H3-804-824-901	13,60	2,34
16	400	NR1H3-806-826-903	47,05	7,86
17	401	NR1H3-808-828-905	14,07	1,86
18	402	NR1H3-809-829-906	37,06	10,23
19	403	NR1H3-810-830-907	27,90	12,22
20	404	NR1H3-811-831-908	41,69	8,58

21	405	NR1H3-813-833-910	29,81	2,83
22	406	NR1H3-844	22,31	3,43
23	407	NR1H3-895-915-992	13,4	2,84
24	408	NR1H3-898-918-995	21,63	3,63
25	409	NR1H3-915-935	23,64	3,59
26	410	NR1H3-917-937	13,58	3,29
27	411	NR1H3-922-942	21,35	3,75
28	412	NR1H3-924-944	32,89	16,44
29	413	NR1H3-925-945	15,74	4,69
30	414	NR1H3-927-947	26,60	5,18
31	415	NR1H3-928-948	14,55	3,21
32	416	NR1H3-929-949	9,89	1,40
33	417	NR1H3-930-950	26,20	3,86
34	418	NR1H3-931-951	27,44	1,62
35	419	NR1H3-932-952	12,31	6,33
36	420	NR1H3-933-953	13,29	1,84
37	421	NR1H3-941-961	10,08	2,10
38	422	NR1H3-944-964	13,78	1,05
39	423	NR1H3-945-965	27,16	2,75
40	424	NR1H3-946-966	15,99	1,88
41	425	NR1H3-947-967	8,63	3,01
42	426	NR1H3-949-969	17,43	1,64
43	427	NR1H3-951-971	9,66	1,70
44	428	NR1H3-952-972	9,92	1,39
45	429	NR1H3-953-973	21,75	4,12
46	430	NR1H3-1151-1171	18,83	2,78
47	431	NR1H3-1153-1173	78,76	9,71
48	432	NR1H3-1154-1174	45,38	5,78

49	433	NR1H3-1155-1175	23,72	2,37
50	434	NR1H3-1156-1176	23,75	2,37
51	435	NR1H3-1157-1177	67,42	6,83
52	436	NR1H3-1158-1178	17,98	2,57
53	437	NR1H3-1159-1179	17,47	2,49
54	438	NR1H3-1160-1180	9,14	1,61
55	439	NR1H3-1161-1181	22,52	2,41
56	440	NR1H3-1162-1182	10,89	1,66
57	441	NR1H3-1163-1183	38,50	7,62
58	442	NR1H3-1164-1184	23,52	9,14
59	443	NR1H3-1165-1185	22,81	3,68
60	444	NR1H3-1166-1186	23,01	4,64
61	445	NR1H3-1167-1187	50,54	10,76
62	446	NR1H3-1169-1189	15,60	2,02
63	447	NR1H3-1170-1190	22,78	5,79
64	448	NR1H3-1171-1191	80,98	9,76
65	449	NR1H3-1173-1193	16,14	4,16
66	450	NR1H3-1175-1195	45,81	7,47
67	451	NR1H3-1176-1196	18,32	4,59
68	452	NR1H3-1177-1197	26,85	5,22
69	453	NR1H3-1178-1198	63,10	17,52
70	454	NR1H3-1179-1199	12,86	1,65
71	455	NR1H3-1180-1200	20,97	4,62
72	456	NR1H3-1181-1201	16,21	4,23
73	457	NR1H3-1182-1202	30,61	5,64
74	458	NR1H3-1183-1203	30,96	6,72
75	459	NR1H3-1184-1204	23,71	6,05
76	460	NR1H3-1185-1205	14,77	1,30
77	461	NR1H3-1186-1206	19,94	6,28
78	462	NR1H3-1187-1207	14,48	1,77
79	463	NR1H3-1188-1208	37,28	3,76

80	464	NR1H3-1190-1210	38,58	4,63
81	465	NR1H3-1191-1211	15,02	2,19
82	466	NR1H3-1192-1212	51,23	7,43
83	467	NR1H3-1193-1213	17,05	3,23
84	468	NR1H3-1194-1214	31,91	6,24
85	469	NR1H3-1196-1216	32,00	9,03
86	470	NR1H3-1197-1217	8,36	2,55
87	471	NR1H3-1198-1218	29,10	4,48
88	472	NR1H3-1199-1219	13,22	2,89
89	473	NR1H3-1200-1220	8,59	2,38
90	474	NR1H3-1203-1223	15,92	3,29
91	475	NR1H3-1204-1224	5,07	0,83
92	476	NR1H3-1207-1227	3,54	2,18
93	477	NR1H3-1211-1231	1,88	1,19
94	478	NR1H3-1212-1232	17,48	7,55
95	479	NR1H3-1213-1233	8,32	4,17
96	480	NR1H3-1214-1234	16,53	1,70
97	481	NR1H3-1215-1235	11,84	1,93
98	482	NR1H3-1216-1236	9,48	1,67
99	483	NR1H3-1217-1237	11,9	2,34
100	484	NR1H3-1218-1238	8,45	1,98
101	485	NR1H3-1219-1239	6,80	1,35
102	486	NR1H3-1220-1240	3,60	1,88
103	487	NR1H3-1222-1242	8,53	1,67
104	488	NR1H3-1223-1243	12,69	1,63
105	489	NR1H3-1224-1244	6,15	2,42
106	490	NR1H3-1225-1245	9,72	3,87
107	491	NR1H3-1226-1246	47,24	5,54
108	492	NR1H3-1227-1247	13,80	2,63
109	493	NR1H3-1228-1248	6,76	1,78
110	494	NR1H3-1229-1249	8,75	2,71

111	495	NR1H3-1232-1252	36,21	3,20
112	496	NR1H3-1233-1253	20,37	2,75
113	497	NR1H3-1234-1254	18,42	1,50
114	498	NR1H3-1235-1255	16,37	1,48
115	499	NR1H3-1236-1256	58,83	6,78
116	500	NR1H3-1237-1257	16,03	2,29
117	501	NR1H3-1238-1258	19,29	5,59
118	502	NR1H3-1241-1261	12,44	2,25
119	503	NR1H3-1242-1262	29,53	10,05
120	504	NR1H3-1243-1263	6,22	5,33
121	505	NR1H3-1244-1264	5,51	0,94
122	506	NR1H3-1245-1265	15,00	2,82
123	507	NR1H3-1246-1266	10,14	2,84
124	508	NR1H3-1247-1267	13,70	3,55
125	509	NR1H3-1248-1268	37,81	4,12
126	510	NR1H3-1250-1270	10,08	2,10
127	511	NR1H3-1251-1271	6,50	0,47
128	512	NR1H3-1252-1272	3,35	0,65
129	513	NR1H3-1253-1273	14,22	1,35
130	514	NR1H3-1256-1276	8,26	1,63
131	515	NR1H3-1258-1278	7,38	1,26
132	516	NR1H3-1259-1279	4,72	1,13
133	517	NR1H3-1261-1281	4,39	1,31
134	518	NR1H3-1262-1282	27,66	5,46
135	519	NR1H3-1265-1285	3,35	1,10
136	520	NR1H3-1266-1286	4,91	0,83
137	521	NR1H3-1267-1287	21,91	4,48
138	522	NR1H3-1268-1288	21,59	3,96
139	523	NR1H3-1269-1289	11,31	1,44
140	524	NR1H3-1270-1290	9,87	5,24
141	525	NR1H3-1271-1291	6,95	1,9

142	526	NR1H3-1272-1292	7,07	0,99
143	527	NR1H3-1273-1293	11,01	3,72
144	528	NR1H3-1275-1295	18,49	2,31
145	529	NR1H3-1276-1296	17,77	3,25
146	530	NR1H3-1277-1297	18,20	1,62
147	531	NR1H3-1278-1298	9,35	1,70
148	532	NR1H3-1279-1299	8,96	1,60
149	533	NR1H3-1280-1300	19,16	3,95
150	534	NR1H3-1281-1301	12,33	1,94
151	535	NR1H3-1282-1302	40,52	7,51
152	536	NR1H3-1283-1303	15,26	7,23
153	537	NR1H3-1284-1304	37,09	9,79
154	538	NR1H3-1285-1305	29,28	4,88
155	539	NR1H3-1286-1306	41,56	4,92
156	540	NR1H3-1288-1308	68,84	4,13
157	541	NR1H3-1289-1309	34,44	10,86
158	542	NR1H3-1290-1310	17,67	3,83
159	543	NR1H3-1291-1311	21,47	2,26
160	544	NR1H3-1292-1312	41,99	7,72
161	545	NR1H3-1293-1313	13,77	1,40
162	546	NR1H3-1294-1314	20,97	3,76
163	547	NR1H3-1295-1315	14,39	3,21
164	548	NR1H3-1296-1316	28,04	10,25
165	549	NR1H3-1297-1317	12,70	2,20
166	550	NR1H3-1338-1358	22,20	4,81
167	551	NR1H3-1339-1359	7,86	1,5
168	552	NR1H3-1340-1360	4,72	1,10
169	553	NR1H3-1341-1361	11,49	4,26
170	554	NR1H3-1342-1362	4,84	1,18
171	555	NR1H3-1343-1363	17,05	4,21
172	556	NR1H3-1344-1364	13,83	6,27

173	557	NR1H3-1345-1365	9,55	1,22
174	558	NR1H3-1346-1366	4,54	1,14
175	559	NR1H3-1347-1367	6,47	1,87
176	560	NR1H3-1377-1443	46,13	5,08
177	561	NR1H3-1379-1445	28,21	2,69
178	562	NR1H3-1383-1449	27,33	3,23
179	563	NR1H3-1384-1450	27,81	4,58
180	564	NR1H3-1385-1451	44,36	4,37
181	565	NR1H3-1387-1453	15,50	2,5
182	566	NR1H3-1388-1454	46,03	6,42
183	567	NR1H3-1391-1457	20,33	2,82
184	568	NR1H3-1393-1459	27,25	2,95
185	569	NR1H3-1394-1460	11,31	2,71
186	570	NR1H3-1395-1461	30,82	3,24
187	571	NR1H3-1396-1462	34,98	4,45
188	572	NR1H3-1397-1463	41,12	4,28
189	573	NR1H3-1398-1464	14,14	2,79
190	574	NR1H3-1399-1465	14,46	2,61
191	575	NR1H3-1400-1466	49,48	5,89
192	576	NR1H3-1401-1467	21,19	3,39
193	577	NR1H3-1402-1468	14,17	2,73
194	578	NR1H3-1403-1469	18,25	1,29
195	579	NR1H3-1404-1470	34,21	2,29
196	580	NR1H3-1406-1472	46,79	7,22
197	581	NR1H3-1407-1473	13,59	2,47
198	582	NR1H3-1408-1474	44,63	5,37
199	583	NR1H3-1410-1476	43,93	9,37
200	584	NR1H3-1411-1477	28,12	4,11
201	585	NR1H3-1412-1478	50,22	11,35
202	586	NR1H3-1413-1479	45,56	6,23
203	587	NR1H3-1414-1480	56,42	9,61

204	588	NR1H3-1415-1481	32,43	10,32
205	589	NR1H3-1416-1482	16,66	2,27
206	590	NR1H3-1417-1483	31,84	4,71
207	591	NR1H3-1418-1484	7,07	0,80
208	592	NR1H3-1419-1485	69,83	8,81
209	593	NR1H3-1420-1486	16,01	5,34
210	594	NR1H3-1421-1487	38,29	6,31
211	595	NR1H3-1422-1488	80,48	13,59
212	596	NR1H3-1423-1489	9,79	1,47
213	597	NR1H3-1424-1490	9,36	1,84
214	598	NR1H3-1425-1491	22,14	3,77
215	599	NR1H3-1426-1492	9,86	2,14
216	600	NR1H3-1427-1493	18,88	6,80
217	601	NR1H3-1428-1494	17,55	5,52
218	602	NR1H3-1429-1495	2,77	1,08
219	603	NR1H3-1430-1496	19,29	3,14
220	604	NR1H3-1431-1497	8,66	3,71
221	605	NR1H3-1432-1498	19,76	3,07
222	606	NR1H3-1433-1499	3,37	2,29
223	607	NR1H3-1434-1500	77,93	11,83
224	608	NR1H3-1435-1501	14,53	5,77
225	609	NR1H3-1436-1502	11,42	2,45
226	610	NR1H3-1437-1503	4,97	1,57
227	611	NR1H3-1438-1504	7,40	1,89
228	612	NR1H3-1439-1505	3,26	0,97
229	613	NR1H3-1440-1506	40,21	5,31
230	614	NR1H3-1442-1508	50,09	3,47
231	615	NR1H3-1443-1509	11,50	5,54
232	616	NR1H3-1444-1510	29,36	15,66
233	617	NR1H3-1445-1511	47,59	6,76
234	618	NR1H3-1446-1512	2,37	0,65

235	619	NR1H3-1447-1513	10,29	4,95
236	620	NR1H3-1448-1514	45,74	4,52
237	621	NR1H3-1449-1515	35,27	4,39
238	622	NR1H3-1450-1516	39,10	5,63
239	623	NR1H3-1451-1517	9,58	2,83
240	624	NR1H3-1452-1518	64,45	15,14
241	625	NR1H3-1453-1519	14,78	2,76
242	626	NR1H3-1454-1520	5,01	2,14
243	627	NR1H3-1455-1521	21,75	3,59
244	628	NR1H3-1456-1522	9,11	2,01
245	629	NR1H3-1457-1523	7,52	3,29
246	630	NR1H3-1459-1525	7,81	1,75
247	631	NR1H3-1460-1526	4,57	1,07
248	632	NR1H3-1461-1527	30,77	4,42
249	633	NR1H3-1462-1528	6,29	1,92
250	634	NR1H3-1463-1529	2,58	0,85
251	635	NR1H3-1465-1531	4,17	1,14
252	636	NR1H3-1466-1532	15,04	1,90
253	637	NR1H3-1468-1534	14,47	1,37
254	638	NR1H3-1469-1535	14,04	2,26
255	639	NR1H3-1471-1537	14,94	1,55
256	640	NR1H3-1472-1538	45,97	3,01
257	641	NR1H3-1473-1539	19,37	8,93
258	642	NR1H3-1474-1540	9,53	2,70
259	643	NR1H3-1475-1541	3,21	1,94
260	644	NR1H3-1476-1542	11,27	4,12
261	645	NR1H3-1477-1543	14,30	2,78
262	646	NR1H3-1478-1544	13,06	3,66
263	647	NR1H3-1479-1545	3,97	0,86
264	648	NR1H3-1480-1546	4,82	1,41
265	649	NR1H3-1481-1547	2,81	0,57

266	650	NR1H3-1483-1549	5,56	1,60
267	651	NR1H3-1484-1550	20,18	2,39
268	652	NR1H3-1485-1551	3,52	2,10
269	653	NR1H3-1486-1552	13,41	1,81
270	654	NR1H3-1487-1553	25,35	3,42
271	655	NR1H3-1488-1554	28,45	6,63
272	656	NR1H3-1489-1555	15,31	5,00
273	657	NR1H3-1491-1557	6,33	1,03
274	658	NR1H3-1492-1558	20,75	4,42
275	659	NR1H3-1494-1560	24,97	4,76
276	660	NR1H3-1505-1571	38,74	5,88
277	661	NR1H3-1507-1573	9,42	2,29
278	662	NR1H3-1508-1574	36,57	6,54
279	663	NR1H3-1509-1575	29,82	5,45
280	664	NR1H3-1510-1576	19,45	3,79
281	665	NR1H3-1511-1577	23,73	3,3
282	666	NR1H3-1512-1578	42,41	7,68
283	667	NR1H3-1513-1579	33,80	5,58
284	668	NR1H3-1514-1580	26,85	4,79
285	669	NR1H3-1515-1581	3,95	0,84
286	670	NR1H3-1516-1582	16,48	3,36
287	671	NR1H3-1517-1583	4,38	1,57
288	672	NR1H3-1518-1584	3,43	1,32
289	673	NR1H3-1519-1585	5,73	1,72
290	674	NR1H3-1520-1586	14,37	1,95
291	675	NR1H3-1521-1587	15,60	9,44
292	676	NR1H3-1522-1588	14,40	3,9
293	677	NR1H3-1523-1589	9,60	2,11
294	678	NR1H3-1525-1591	13,51	4,15
295	679	NR1H3-1526-1592	50,59	16,74
296	680	NR1H3-1527-1593	8,47	4,27

297	681	NR1H3-1528-1594	25,44	3,59
298	682	NR1H3-1529-1595	12,55	2,77
299	683	NR1H3-1530-1596	11,6	3,15
300	684	NR1H3-1531-1597	6,14	2,83
301	685	NR1H3-1532-1598	15,35	4,55
302	686	NR1H3-1533-1599	3,13	3
303	687	NR1H3-1534-1600	8,51	3,07
304	688	NR1H3-1535-1601	1,48	0,67
305	689	NR1H3-1536-1602	30,02	10,69
306	690	NR1H3-1537-1603	17,55	6,31
307	691	NR1H3-1538-1604	21,90	1,81
308	692	NR1H3-1539-1605	28,62	6,45
309	693	NR1H3-1540-1606	19,29	5,08
310	694	NR1H3-1541-1607	10,51	2,94
311	695	NR1H3-1542-1608	8,39	6,98
312	696	NR1H3-1543-1609	5,68	3,86
313	697	NR1H3-1544-1610	23,78	4,02
314	698	NR1H3-1545-1611	3,93	1,19
315	699	NR1H3-1546-1612	11,55	1,89
316	700	NR1H3-1547-1613	16,77	3,13
317	701	NR1H3-1548-1614	10,86	7,45
318	702	NR1H3-1549-1615	33,40	8,27
319	703	NR1H3-1550-1616	13,98	3,23
320	704	NR1H3-1551-1617	32,11	9,43
321	705	NR1H3-1553-1619	43,83	11,06
322	706	NR1H3-1554-1620	5,16	1,29
323	707	NR1H3-1555-1621	89,05	22,10
324	708	NR1H3-1556-1622	33,15	4,79
325	709	NR1H3-1558-1624	15,27	4,11
326	710	NR1H3-1559-1625	15,15	3,47
327	711	NR1H3-1560-1626	34,65	4,83

328	712	NR1H3-1561-1627	63,67	7,04
329	713	NR1H3-1562-1628	16,78	10,54
330	714	NR1H3-1563-1629	26,54	9,20
331	715	NR1H3-1564-1630	34,34	14,27
332	716	NR1H3-1565-1631	89,42	16,51
333	717	NR1H3-1567-1633	66,56	5,80
334	718	NR1H3-1569-1635	39,41	11,96
335	719	NR1H3-1570-1636	25,11	4,45
336	720	NR1H3-1572-1638	24,43	4,3
337	721	NR1H3-1573-1639	13,36	2,16
338	722	NR1H3-1574-1640	82,95	11,20
339	723	NR1H3-1577-1643	35,42	6,60
340	724	NR1H3-1579-1645	18,88	2,81
341	725	NR1H3-1580-1646	21,56	5,67
342	726	NR1H3-1581-1647	4,90	1,52
343	727	NR1H3-1582-1648	10,89	3,83
344	728	NR1H3-1583-1649	13,79	6,45
345	729	NR1H3-1584-1650	16,62	7,10
346	730	NR1H3-1585-1651	5,99	2,91
347	731	NR1H3-1586-1652	3,86	0,94
348	732	NR1H3-1587-1653	4,72	0,90
349	733	NR1H3-1588-1654	2,35	0,39
350	734	NR1H3-1589-1655	47,09	6,4
351	735	NR1H3-1590-1656	12,18	2,49
352	736	NR1H3-1591-1657	7,90	3,08
353	737	NR1H3-1592-1658	13,57	3,13
354	738	NR1H3-1593-1659	31,19	18,86
355	739	NR1H3-1656-1720	31,57	13,68
356	740	NR1H3-1657-1721	21,24	4,73
357	741	NR1H3-1658-1722	15,81	4,89
358	742	NR1H3-1659-1723	12,33	4,79

359	743	NR1H3-1660-1724	22,98	7,43
360	744	NR1H3-1661-1725	9,37	3,58
361	745	NR1H3-1662-1726	8,29	2,01
362	746	NR1H3-1663-1727	4,60	1,56
363	747	NR1H3-1664-1728	16,48	1,97
364	748	NR1H3-1665-1729	17,41	2,6
365	749	NR1H3-1666-1730	23,86	4,49
366	750	NR1H3-1667-1731	23,67	5,80
367	751	NR1H3-1668-1732	27,34	4,76
368	752	NR1H3-1669-1733	9,25	2,46
369	753	NR1H3-1671-1735	5,99	1,88
370	754	NR1H3-1677-1741	28,16	4,53
371	755	NR1H3-1679-1743	10,30	2,96
372	756	NR1H3-1680-1744	13,50	3,80
373	757	NR1H3-1681-1745	12,10	2,74
374	758	NR1H3-1682-1746	17,59	5,47
375	759	NR1H3-1683-1747	17,57	14,50
376	760	NR1H3-1684-1748	3,97	0,47
377	761	NR1H3-1685-1749	7,55	2,88
378	762	NR1H3-1686-1750	8,97	4,18
379	763	NR1H3-1687-1751	16,24	8,75
380	764	NR1H3-1728-1792	6,44	1,49
381	765	NR1H3-1729-1793	8,96	3,52
382	766	NR1H3-1730-1794	15,41	8,06
383	767	NR1H3-1731-1795	5,40	2,04
384	768	NR1H3-1732-1796	3,85	0,85

Пример 3. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для RNAi NR1H3 подавляют NR1H3 человека *in vitro*

Скрининговый анализ *in vitro* в **примере 2** подтвердил способность DsiRNA, нацеливающейся на NR1H3, осуществлять нокдаун mRNA *NR1H3*. Для дальнейшей оценки способности олигонуклеотидов для RNAi *NR1H3* подавлять экспрессию mRNA *NR1H3* GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3* получали с использованием последовательностей, идентифицированных с помощью алгоритма в **примере 2**.

В частности, подгруппу DsiRNA, идентифицированных с помощью этого алгоритма, использовали для получения соответствующих двухнитевых олигонуклеотидов для RNAi, содержащих GalNAc-конъюгированную структуру в виде тетрапетли с разрывом (обозначенных в данном документе как «GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3*» или «конструкции GalNAc-*NR1H3*»), содержащих 36-мерную сопровождающую нить и 22-мерную направляющую нить (**таблица 3**). Кроме того, две нуклеотидные последовательности, содержащие сопровождающую нить и направляющую нить, характеризуются различающимся паттерном модифицированных нуклеотидов и фосфоротиоатных связей (смысловая нить под SEQ ID NO: 945—1032; антисмысловая нить под SEQ ID NO: 1037 и 1086). Каждый из трех нуклеотидов, составляющих тетрапетлю, конъюгировали с фрагментом GalNAc (№ CAS 14131-60-3). Паттерн модификации каждой нити показан ниже.

Смысловая нить: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]₁₆-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3'.

Гибридизирована с

антисмысловой нитью: 5'-[Me-фосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3'.

(Обозначение модификаций: **таблица 2**, и [ademX-GalNAc] представляет собой GalNAc-конъюгированный нуклеотид)

Или представлены в следующем виде:

смысловая нить:

[mXs][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX]
 [mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademA-
 GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

гибридизирована с

антисмысловой нитью:[Me-фосфонат-4O-
 mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX]
 [mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

Оставшиеся нуклеотидные последовательности, содержащие сопровождающую нить и направляющую нить, характеризуются вторым различающимся паттерном модифицированных нуклеотидов и фосфоротиоатных связей (смысловая нить под SEQ ID NO: 945—1032; антисмысловая под SEQ ID NO: 1033—1036, 1038—1085 и 1087—1120). Каждый из трех нуклеотидов, составляющих тетрапетлю, конъюгировали с фрагментом GalNAc (№ CAS 14131-60-3). Паттерн модификации каждой нити показан ниже.

Смысловая нить: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]₁₆-
 [ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3'.

Гибридизирована с

антисмысловой нитью:5'-[Me-фосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-
 mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3'.

(Обозначение модификаций: **таблица 2**, и [ademX-GalNAc] представляет собой GalNAc-конъюгированный нуклеотид)

Или представлены в следующем виде:

СМЫСЛОВАЯ НИТЬ:

[mXs][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX]
 [mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademA-
 GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

гибридизирована с

антисмысловой нитью:[Me-фосфонат-4O-
mXs][fXs][fXs][fX][fX][mX][fX][mX]
[mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

(обозначение модификаций: **таблица 2**).

Символ	Модификация/связь
Обозначение 1	
mX	2'-O-Метил-модифицированный нуклеотид
fX	2'-Фтор-модифицированный нуклеотид
-S-	Фосфоротиоатная связь
-	Фосфодиэфирная связь
[Me-фосфонат-4O-mX]	5'-Метоксифосфонат-4'-оксимодифицированный нуклеотид
ademA-GalNAc	GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду
Обозначение 2	
[mXs]	2'-O-Метил-модифицированный нуклеотид с фосфоротиоатной связью с соседним нуклеотидом
[fXs]	2'-Фтор-модифицированный нуклеотид с фосфоротиоатной связью с соседним нуклеотидом
[mX]	2'-O-Метил-модифицированный нуклеотид с фосфодиэфирными связями с соседними нуклеотидами
[fX]	2'-Фтор-модифицированный нуклеотид с фосфодиэфирными связями с соседними нуклеотидами

Конструкции GalNAc-NR1H3 использовали для оценки эффективности подавления в клетках, экспрессирующих *NR1H3* человека. В частности, клетки Huh-7 трансфицировали конструкциями GalNAc-NR1H3 с использованием способов, описанных в **примере 2**. Результаты представлены в **таблице 3**, которые

демонстрируют успешный нокдаун mRNA *NR1H3* человека с помощью нескольких конструкций.

Таблица 3. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для RNAi *NR1H3* человека

SED ID NO (модифицированная смысловая нить)	SED ID NO (модифицированная антисмысловая нить)	Название DsiRNA	Остаток, %	SEM
945	1033	NR1H3-763- 783-860	109,29	17,94
946	1034	NR1H3-765- 785-862	57,30	15,34
947	1035	NR1H3-767- 787-864	31,55	7,72
948	1036	NR1H3-768- 788-865	89,93	18,03
949	1037	NR1H3-769- 789-866	18,84	4,39
950	1038	NR1H3-794- 814-891	40,26	12,66
951	1039	NR1H3-1152- 1172-1249	74,17	12,97
952	1040	NR1H3-1189- 1209-1286	47,09	11,14
953	1041	NR1H3-1195- 1215-1292	41,72	9,81
954	1042	NR1H3-1200- 1220-1297	102,50	25,27
955	1043	NR1H3-1201- 1221-1298	28,78	4,63
956	1044	NR1H3-1202-	16,81	5,40

		1222-1299		
957	1045	NR1H3-1203- 1223-1300	11,40	3,12
958	1046	NR1H3-1204- 1224-1301	10,27	9,33
959	1047	NR1H3-1205- 1225-1302	15,93	5,10
960	1048	NR1H3-1206- 1226-1303	59,82	14,86
962	1050	NR1H3-1208- 1228-1305	10,94	1,83
963	1051	NR1H3-1209- 1229-1306	101,62	23,09
964	1052	NR1H3-1210- 1230-1307	25,85	6,52
965	1053	NR1H3-1211- 1231-1308	29,68	4,19
966	1054	NR1H3-1212- 1232-1309	39,90	13,07
967	1055	NR1H3-1213- 1233-1310	15,16	4,91
968	1056	NR1H3-1214- 1234-1311	25,26	16,03
970	1058	NR1H3-1221- 1241-1318	23,77	6,65
973	1061	NR1H3-1249- 1269-1346	45,75	8,54
975	1063	NR1H3-1254- 1274-1351	36,79	10,59
976	1064	NR1H3-1255- 1275-1352	16,79	4,54

977	1065	NR1H3-1256- 1276-1353	55,93	16,15
978	1066	NR1H3-1257- 1277-1354	90,17	15,01
980	1068	NR1H3-1260- 1280-1357	17,80	2,89
981	1069	NR1H3-1261- 1281-1358	81,65	24,27
982	1070	NR1H3-1263- 1283-1360	15,12	5,37
983	1071	NR1H3-1264- 1284-1361	25,69	6,43
986	1074	NR1H3-1405- 1471-1502	40,51	10,03
987	1075	NR1H3-1409- 1475-1506	43,45	7,797
993	1081	NR1H3-1458- 1524-1555	6,54	1,345
995	1083	NR1H3-1464- 1530-1561	53,64	10,29
996	1084	NR1H3-1465- 1531-1562	33,78	10,83
997	1085	NR1H3-1467- 1533-1564	33,29	19,93
998	1086	NR1H3-1469- 1535-1566	20,17	7,60
999	1087	NR1H3-1470- 1536-1567	34,02	6,95
1002	1088	NR1H3-1480- 1546-1577	31,73	6,53
1004	1092	NR1H3-1482-	12,18	3,56

		1548-1579		
1009	1097	NR1H3-1524- 1590-1621	28,36	10,49
1018	1106	NR1H3-1594- 1660-1691	30,67	13,85
1019	1107	NR1H3-1595- 1661-1692	50,80	8,90
1020	1108	NR1H3-1596- 1662	56,02	19,49
1022	1110	NR1H3-1670- 1734	10,71	5,09
1024	1112	NR1H3-1672- 1736	25,94	11,33
1025	1113	NR1H3-1673- 1737	53,70	17,23
1026	1114	NR1H3-1674- 1738	14,48	2,82
1027	1115	NR1H3-1675- 1739-1766	55,04	10,59
1028	1116	NR1H3-1676- 1740-1767	33,47	12,90
1029	1117	NR1H3-1678- 1742-1769	364,22	31,30

Пример 4. Подавление олигонуклеотидами для RNAi экспрессии NR1H3 у мышей *in vivo*

Скрининговые анализы *in vitro* в примерах 2 и 3 подтвердили способность нацеливающихся на NR1H3 олигонуклеотидов осуществлять нокдаун целевой mRNA. Для подтверждения способности олигонуклеотидов для RNAi осуществлять нокдаун NR1H3 *in vivo* использовали мышиную модель HDI. Оценивали два набора GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов NR1H3. В частности, набор GalNAc-

конъюгированных олигонуклеотидов *NR1H3* получали из DsiRNA, подвергнутой скринингу в **примере 2** (как показано в **таблице 4**), и GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *NR1H3* из **примера 3** (как показано в **таблице 5**). Оба набора конструкций оценивали у мышей, сконструированных для временной экспрессии mRNA *NR1H3* человека в гепатоцитах печени мыши. Вкратце, самкам мышей CD-1 в возрасте 6—8 недель ($n = 4—5$) подкожно вводили указанные GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3* в дозе 2 мг/кг, составленные в PBS. Контрольной группе мышей ($n = 5$) вводили только PBS. Через три дня (72 часа) мышам путем гидродинамической инъекции (HDI) вводили ДНК-плазмиду, кодирующую полноразмерный ген *NR1H3* человека (25 мкг) под контролем универсальной промоторной последовательности цитомегаловируса (CMV). Через один день после введения ДНК-плазмиды собирали образцы печени мышей HDI. Общую РНК, полученную от этих мышей HDI, подвергали анализу посредством qRT-PCR для определения уровней mRNA *NR1H3*, как описано в **примере 2**. Уровни mRNA измеряли как для mRNA человека, так и для mRNA мыши. Значения подвергали нормализации относительно эффективности трансфекции с использованием гена NeoR, включенного в ДНК-плазмиду.

Таблица 4. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для RNAi *NR1H3* человека для скрининга HDI

	Немодифицированная смысловая нить (SED ID NO)	Немодифицированная антисмысловая нить (SED ID NO)	Модифицированная смысловая нить (SED ID NO)	Модифицированная антисмысловая нить (SED ID NO)
NR1H3-1207-1227	823	911	961	1049
NR1H3-1220-1240	824	912	969	1057
NR1H3-1224-1244	825	913	971	1059
NR1H3-	826	914	972	1060

1244-1264				
NR1H3- 1252-1272	827	915	974	1062
NR1H3- 1259-1279	828	916	979	1067
NR1H3- 1265-1285	829	917	984	1072
NR1H3- 1266-1286	830	918	985	1073
NR1H3- 1429-1495	831	919	988	1076
NR1H3- 1433-1499	832	920	989	1077
NR1H3- 1437-1503	833	921	990	1078
NR1H3- 1439-1505	834	922	991	1079
NR1H3- 1446-1512	835	923	992	1080
NR1H3- 1463-1529	836	924	994	1082
NR1H3- 1475-1541	837	925	1000	1088
NR1H3- 1479-1545	838	926	1001	1089
NR1H3- 1481-1547	839	927	1003	1091
NR1H3- 1485-1551	840	928	1005	1093
NR1H3- 1515-1581	1537	929	1006	1094
NR1H3-	842	930	1007	1095

1517-1583				
NR1H3- 1518-1584	843	931	1008	1096
NR1H3- 1533-1599	844	932	1010	1098
NR1H3- 1535-1601	845	933	1011	1099
NR1H3- 1545-1611	846	934	1012	1100
NR1H3- 1554-1620	847	935	1013	1101
NR1H3- 1581-1647	848	936	1014	1102
NR1H3- 1586-1652	849	937	1015	1103
NR1H3- 1587-1653	850	938	1016	1104
NR1H3- 1588-1654	851	939	1017	1105
NR1H3- 1663-1727	852	940	1021	1109
NR1H3- 1671-1735	853	941	1023	1111
NR1H3- 1684-1748	854	942	1030	1118
NR1H3- 1731-1795	855	943	1031	1119
NR1H3- 1732-1796	856	944	1032	1120

Таблица 5. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для RNAi *NR1H3* человека для скрининга HDI

	Немодифицированная смысловая нить (SED ID NO)	Немодифицированная антисмысловая нить (SED ID NO)	Модифицированная смысловая нить (SED ID NO)	Модифицированная антисмысловая нить (SED ID NO)
NR1H3-763-783-860	769	857	945	1033
NR1H3-765-785-862	770	858	946	1034
NR1H3-767-787-864	771	859	947	1035
NR1H3-768-788-865	772	860	948	1036
NR1H3-769-789-866	773	861	949	1037
NR1H3-794-814-891	774	862	950	1038
NR1H3-1152-1172-1249	775	863	951	1039
NR1H3-1189-1209-1286	776	864	952	1040
NR1H3-1195-1215-1292	777	865	953	1041
NR1H3-1200-1220-1297	778	866	954	1042
NR1H3-1201-1221-1298	779	867	955	1043
NR1H3-1202-1222-1299	780	868	956	1044
NR1H3-1203-1223-1300	781	869	957	1045

NR1H3-1204-1224-1301	782	870	958	1046
NR1H3-1205-1225-1302	783	871	959	1047
NR1H3-1206-1226-1303	784	872	960	1048
NR1H3-1208-1228-1305	785	873	962	1050
NR1H3-1209-1229-1306	786	874	963	1051
NR1H3-1210-1230-1307	787	875	964	1052
NR1H3-1211-1231-1308	788	876	965	1053
NR1H3-1212-1232-1309	789	877	966	1054
NR1H3-1213-1233-1310	790	878	967	1055
NR1H3-1214-1234-1311	791	879	968	1056
NR1H3-1221-1241-1318	792	880	970	1058
NR1H3-1249-1269-1346	793	881	973	1061
NR1H3-1254-1274-1351	794	882	975	1063
NR1H3-1255-1275-1352	795	883	976	1064
NR1H3-1256-1276-1353	796	884	977	1065
NR1H3-1257-	797	885	978	1066

1277-1354				
NR1H3-1260-1280-1357	798	886	980	1068
NR1H3-1261-1281-1358	799	887	981	1069
NR1H3-1263-1283-1360	800	888	982	1070
NR1H3-1264-1284-1361	801	889	983	1071
NR1H3-1405-1471-1502	802	890	986	1074
NR1H3-1409-1475-1506	803	891	987	1075
NR1H3-1458-1524-1555	804	892	993	1081
NR1H3-1464-1530-1561	805	893	995	1083
NR1H3-1465-1531-1562	806	894	996	1084
NR1H3-1467-1533-1564	807	895	997	1085
NR1H3-1469-1535-1566	808	896	998	1086
NR1H3-1470-1536-1567	809	897	999	1087
NR1H3-1480-1546-1577	810	898	1002	1090
NR1H3-1482-1548-1579	811	899	1004	1092
NR1H3-1524-1590-1621	812	900	1009	1097

NR1H3-1594-1660-1691	813	901	1018	1106
NR1H3-1595-1661-1692	814	902	1019	1107
NR1H3-1596-1662	815	903	1020	1108
NR1H3-1670-1734	816	904	1022	1110
NR1H3-1672-1736	817	905	1024	1112
NR1H3-1673-1737	818	906	1025	1113
NR1H3-1674-1738	819	907	1026	1114
NR1H3-1675-1739-1766	820	908	1027	1115
NR1H3-1676-1740-1767	821	909	1028	1116
NR1H3-1678-1742-1769	822	910	1029	1117

Результаты на **фиг. 1В** и **фиг. 2** демонстрируют, что GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3*, разработанные для нацеливания на mRNA *NR1H3* человека, успешно подавляли экспрессию mRNA *NR1H3* человека у мышей HDI, как определено по снижению уровня экспрессии mRNA *NR1H3* человека в образцах печени мышей HDI, обработанных GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3*, по сравнению с контрольными мышами HDI, обработанными только PBS. Эталонные контроли (*NR1H3-769* и *NR1H3-1469*), которые были выбраны на основании предварительного скрининга последовательностей, использовали для подтверждения успешного нокдауна.

GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3*, протестированные на **фиг. 1В** и **фиг. 2**, дополнительно проверяли в повторных анализах, как показано на

фиг. 3 и 4, с использованием конструкций из таблицы 4 и таблицы 5. Анализы подтверждали эффективность нокдауна каждого GalNAc-конъюгированного олигонуклеотида *NR1H3* и четыре конструкции отбирали для дополнительного анализа у отличных от человека приматов (NHP).

Пример 5. Подавление олигонуклеотидами для RNAi экспрессии *NR1H3* у отличных от человека приматов *in vivo*

Эффективные конструкции GalNAc-*NR1H3*, идентифицированные в исследованиях на мышах HDI, анализировали в отношении эффективности нацеливания у отличных от человека приматов. В частности, GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3*, перечисленные в таблице 6, оценивали у обработанных яванских макаков (*Macaca fascicularis*).

Таблица 6. Конструкции, конъюгированные с GalNAc, оцененные у примата, отличного от человека

	Модифицированная смысловая нить (SED ID NO)	Модифицированная антисмысловая нить (SED ID NO)
NR1H3- 1209- 1229- 1306	963	1051
NR1H3- 1210- 1230- 1307	964	1052
NR1H3- 1515- 1581	1006	1094
NR1H3- 1594-	1018	1106

1660- 1691		
---------------	--	--

В этом исследовании обезьян группировали таким образом, чтобы их средние значения веса тела (приблизительно 5,4 кг) были сопоставимы между контрольной и экспериментальной группами. Каждая когорта включала по меньшей мере двух субъектов-самок и по меньшей мере двух субъектов-самцов. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3* вводили подкожно в дозе 1 или 4 мг/кг в дни исследования 0, 28, 56 и 112, как показано на **фиг. 5**. Образцы крови и биоптаты печени собирали, как показано в **таблице 7** и на **фиг. 5**.

Таблица 7. План обработки для исследования NHP

Группа	Доза (мг/кг)	Введение дозы	GalXC	Номер DP	Сбор крови	Биопсия печени	N
A	N/A	sc	PBS	N/A	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5
B	1	sc	NR1H3-1209-1229-1306	DP18987P: DP18986G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	5
C	4	sc	NR1H3-1209-1229-1306	DP18987P: DP18986G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5
D	1	sc	NR1H3-1210-1230-1307	DP18989P: DP18988G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	5
E	4	sc	NR1H3-1210-1230-1307	DP18989P: DP18988G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5
F	1	sc	NR1H3-1515-1581	DP20645P: DP20644G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	5

G	4	sc	NR1H3- 1515-1581	DP20645P: DP20644G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5
H	1	sc	NR1H3- 1594-1660- 1691	DP19040P: DP19039G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	28, 56, 112	4
I	4	sc	NR1H3- 1594-1660- 1691	DP19040P: DP19039G	-8, 0, 14, 28, 56, 112	-8, 28, 56, 112	5

В каждой временной точке общую РНК, полученную из образцов биопсии печени, подвергали анализу посредством qRT-PCR для измерения уровня mRNA *NR1H3* у обезьян, обработанных олигонуклеотидами, по сравнению с обезьянами, обработанными сопоставимым объемом PBS. Для нормализации данных измерения проводили относительно эталонного гена PPIB (Rh02802984_m1 (Taqman)). Для оценки экспрессии генов использовали следующие последовательности для анализов с применением красителя SYBR, приобретенные в Integrated DNA Technologies: прямой-942: GTCTCTGTGCAGGAGATAGTTG (SEQ ID NO: 1517), обратный-1399: GGAGGCTCACCAGTTTCATTA (SEQ ID NO: 1518). Как показано в **таблице 8** (день 28), обработка NHP GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3*, перечисленными в **таблице 6**, подавляла экспрессию *NR1H3* в печени, как определено по снижению количества mRNA *NR1H3* в образцах печени NHP, обработанных олигонуклеотидами, по сравнению с NHP, обработанными с помощью PBS. Измерения также осуществляли в дни 56 и 112 (**таблица 8**). Эти результаты демонстрируют, что обработка NHP GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами *NR1H3* снижает количество mRNA *NR1H3* в печени дозозависимым образом.

Таблица 8. mRNA *NR1H3*, оставшаяся после обработки указанным NR1H3-GalNAc в печени, полученная от обработанного олигонуклеотидом NHP

	Экспрессия гена NR1H3 (% по сравнению с сопоставимой по времени обработкой с помощью PBS)
День 28	

	PBS	-1209		-1210		-1515		-1594	
		1	4	1	4	1	4	1	4
		мг/кг							
Животное 1	107,3	58,6	35,6	60,1	45,1	95,8	55,4	111,6	80,4
Животное 2	116,6	62,4	27,8	48,5	34,7	101,3	NS	108,3	103,6
Животное 3	122,1	79,4	44,5	73,8	35,7	111,8	74,1	145,5	45,9
Животное 4	77,4	78,5	50,5	65,1	27,5	70,0	45,1	195,4	73,2
Животное 5	76,6	89,2	37,4	77,5	45,2	78,9	34,9	NS	68,5
Среднее значение	100,0	73,6	39,2	65,0	37,6	91,6	52,4	140,2	74,3
SEM	9,7	5,7	3,9	5,1	3,4	7,6	8,4	20,2	9,3
День 56									
	PBS	-1209		-1210		-1515		-1594	
		1	4	1	4	1	4	1	4
		мг/кг							
Животное 1	96,7	72,9	29,0	43,7	39,0	59,7	30,0	67,7	78,2
Животное 2	115,0	60,1	29,7	75,9	32,1	68,7	NS	85,1	103,4
Животное 3	87,1	52,7	32,6	36,8	40,4	48,1	45,0	104,3	70,0
Животное 4	103,4	34,9	45,0	51,9	26,9	43,6	37,3	76,2	72,1
Животное 5	97,8	45,9	32,3	55,9	36,0	47,1	31,1	NS	72,4
Среднее значение	100,0	53,3	33,7	52,8	34,9	53,4	35,9	83,3	79,2

SEM	4,6	6,4	2,9	6,6	2,5	4,7	3,4	7,8	6,2
День 112									
	PBS	-1209		-1210		-1515		-1594	
		1	4	1	4	1	4	1	4
		мг/кг							
Животное 1	113,2	44,2	27,3	34,4	33,1	52,8	46,8	56,6	34,8
Животное 2	106,6	56,2	21,7	42,8	33,0	36,2	NS	57,9	31,2
Животное 3	100,2	59,6	22,1	33,4	29,6	46,2	45,7	48,5	44,2
Животное 4	103,1	47,8	45,0	44,9	33,1	44,1	44,9	65,7	32,1
Животное 5	77,0	55,9	34,4	45,3	32,1	52,6	37,6	NS	33,6
Среднее значение	100,0	52,7	30,1	40,2	32,2	46,4	43,8	57,2	35,2
SEM	6,2	2,9	4,4	2,6	0,7	3,1	2,1	3,5	2,3
NS = образец отсутствует									

Для подтверждения того, что GalNAc-конъюгированный *NR1H3* специфически нацеливается на *NR1H3*, в образцах печени оценивали экспрессию как *NR1H3*, так и *NR1H2*. У отличных от человека приматов, обработанных 4 мг/кг GalNAc-конъюгированного *NR1H3*, анализировали экспрессию в печени в дни 0, 28, 56 и 112 в отношении нокдауна (KD) mRNA *NR1H3* (таблица 9) и *NR1H2* (таблица 10). Результаты демонстрируют, что конструкции являются специфическими в отношении *NR1H3* и не оказывают значимого нецелевого воздействия на *NR1H2*.

Таблица 9. mRNA *NR1H3*, оставшаяся после обработки указанным *NR1H3*-GalNAc у NHP

Экспрессия гена <i>NR1H3</i> (% по сравнению с сопоставимой по времени обработкой с

помощью PBS)					
День -6					
4 мг/кг					
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное					
1	65,8	136,6	204,3	103,8	NS
Животное					
2	102,4	78,1	113,3	49,3	80,3
Животное					
3	86,1	101,0	150,2	94,0	104,3
Животное					
4	137,3	89,9	155,0	82,8	109,7
Животное					
5	108,4	90,8	92,5	83,1	124,2
Среднее значение	100,0	99,3	143,1	82,6	104,6
SEM	11,9	10,0	19,2	9,2	9,1
День 28					
4 мг/кг					
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное					
1	107,3	35,6	45,1	55,4	80,4
Животное					
2	116,6	27,8	34,7	NS	103,6
Животное					
3	122,1	44,5	35,7	74,1	45,9
Животное					
4	77,4	50,5	27,5	45,1	73,2
Животное					
5	76,6	37,4	45,2	34,9	68,5
Среднее значение	100,0	39,2	37,6	52,4	74,3

SEM	9,7	3,9	3,4	8,4	9,3
	День 56				
	4 мг/кг				
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное					
1	96,7	29,0	39,0	30,0	78,2
Животное					
2	115,0	29,7	32,1	NS	103,4
Животное					
3	87,1	32,6	40,4	45,0	70,0
Животное					
4	103,4	45,0	26,9	37,3	72,1
Животное					
5	97,8	32,3	36,0	31,1	72,4
Среднее значение	100,0	33,7	34,9	35,9	79,2
SEM	4,6	2,9	2,5	3,4	6,2
	День 112				
	4 мг/кг				
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное					
1	113,2	27,3	33,1	46,8	34,8
Животное					
2	106,6	21,7	33,0	NS	31,2
Животное					
3	100,2	22,1	29,6	45,7	44,2
Животное					
4	103,1	45,0	33,1	44,9	32,1
Животное					
5	77,0	34,4	32,1	37,6	33,6
Среднее значение	100,0	30,1	32,2	43,8	35,2

SEM	6,2	4,4	0,7	2,1	2,3
NS = образец отсутствует					

Таблица 10. mRNA NR1H2, оставшаяся после обработки указанным NR1H3-GalNAc у ННР

Экспрессия гена NR1H2 (% по сравнению с сопоставимой по времени обработкой с помощью PBS)					
День -6					
4 мг/кг					
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное 1	119,7	84	324,9	79,8	NS
Животное 2	96,3	107,5	116,1	89,3	175,9
Животное 3	105,7	86,2	106,6	103	151,1
Животное 4	82,1	105,7	672	127,9	113,2
Животное 5	96,3	134,9	126,7	101,6	113,9
Среднее значение	100,0	103,7	269,3	100,3	138,5
SEM	6,2	9,2	108,5	8,1	15,3
День 28					
4 мг/кг					
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное 1	101	80,2	122,2	102,7	117,5
Животное 2	123,3	80,9	103,7	NS	130
Животное	111,8	78,1	107,3	87,8	61,2

3					
Животное					
4	88,5	120,4	113,7	98,3	80,2
Животное					
5	75,3	129,4	102,7	97,1	75,4
Среднее значение	100,0	97,8	109,9	96,5	92,9
SEM	8,4	11,2	3,6	3,1	13,1
	День 56				
		4 мг/кг			
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное					
1	118,5	127,9	119,2	90,9	88,5
Животное					
2	118,4	98,6	99,6	NS	112
Животное					
3	90,9	91	131,8	76,3	103
Животное					
4	88,5	115,4	117,8	100,7	121,1
Животное					
5	83,8	107,6	87,1	85,5	119,4
Среднее значение	100,0	108,1	111,1	88,4	108,8
SEM	7,6	6,4	7,9	5,1	6,0
	День 112				
		4 мг/кг			
	PBS	-1209	-1210	-1515	-1594
Животное					
1	105,6	114,2	107,9	95,6	89,6
Животное					
2	108,5	81,5	106,8	NS	80,8
Животное					
3	119,1	76,7	118,4	90,5	96,8

3					
Животное					
4	100,4	121,1	97,2	95,4	98,6
Животное					
5	66,4	99,1	104,8	111,9	98,1
Среднее значение	100,0	98,5	107,0	98,4	92,8
SEM	8,9	8,7	3,4	4,7	3,4

В совокупности эти результаты демонстрируют, что GalNac-конъюгированные олигонуклеотиды *NR1H3*, разработанные для нацеливания на mRNA *NR1H3* человека, подавляют общую экспрессию *NR1H3 in vivo* (как определено по снижению количества mRNA *NR1H3*).

Пример 6

Для определения влияния нокдаун *NR1H3* в печени на триглицериды в печени и плазме крови и общий холестерин в плазме крови, мышам C57Bl, которых кормили рационом с высоким содержанием жиров, высоким содержанием фруктозы и высоким содержанием холестерина (HFFC-NASH), вводили зонд на основе siRNA к конъюгированной с GalNac *NR1H3*, специально разработанный для снижения экспрессии *NR1H3* у мышей. Соединение вводили путем подкожной инъекции при 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель. Соответствующие группы, обработанные средой-носителем (корм и рацион HFFC-NASH), обрабатывали с помощью PBS.

Как видно из **таблицы 11**, специфический для гепатоцитов нокдаун (KD) siRNA, конъюгированной с GalNac, специфической в отношении мышины *NR1H3*, приводил к значительному снижению экспрессии мышинового транскрипта *NR1H3* в печени обработанных животных по сравнению со средой-носителем. Обработка, приводящая к такому снижению уровня mRNA *NR1H3* в печени, в свою очередь, вызывала снижение уровня триглицеридов в печени, триглицеридов в плазме крови и общего холестерина в плазме крови. Кроме того, экспрессия генов, участвующих в липогенезе в печени *de novo* (синтаза жирных кислот (*Fasn*) и ацетил-КоА-карбоксилаза 2 (*Acc2*)), снижалась при обработке с помощью siRNA, конъюгированной с GalNac, специфической в отношении *NR1H3*. В заключение,

специфический для гепатоцитов нокдаун mRNA NR1H3 в мышинной модели NAFLD приводил к значительному улучшению в отношении дислипидемии, связанной с NASH.

Таблица 11.

	Рацион CHOW СРЕДН. ЗНАЧ.±СТАНД . ОТКЛ.	NASH СРЕДН. ЗНАЧ.±СТАНД . ОТКЛ.	Рацион NASH/KD NR1H3 СРЕДН. ЗНАЧ.±СТАНД . ОТКЛ.	р-значение для NASH/NAS H при KD NR1H3
Триглицериды печени, мг/г печени	9,39 ± 2,88	47,00 ± 12,56	19,39 ± 11,07	<0,0001
Триглицериды плазмы крови, мМ	1,31 ± 0,31	0,86 ± 0,21	0,46 ± 0,11	0,0036
Общий холестерин плазмы крови, мМ	2,06 ± 0,21	4,19 ± 0,54	3,37 ± 0,67	0,0145
Экспрессия mRNA NR1H3	100 ± 5,27	106,19 ± 8,75	43,88 ± 6,27	<0,0001
Экспрессия mRNA Fasn	100 ± 44,53	56,60 ± 27,23	17,58 ± 6,06	0,0327
Экспрессия mRNA Acc2	100 ± 20,30	43,34 ± 21,89	12,21 ± 4,31	0,0034

Пример 7. GalNAc-конъюгированная siRNA, нацеливающаяся на NR1H3, для нокдауна у макаков-резусов с ожирением, которых кормили рационом с высоким содержанием холестерина

GalNAc-конъюгированный олигонуклеотид *NR1H3* (смысловая нить под SEQ ID NO: 964, антисмысловая нить под SEQ ID NO: 1052) вводили макакам-резусам с ожирением, которых кормили рационом с высоким содержанием холестерина (0,06% холестерина). Восемью макакам-резусам с ожирением, которых кормили рационом с высоким содержанием холестерина (0,06% холестерина) в течение более 4 лет и вес тела которых находился в диапазоне от 8 до 25 кг, вводили свинец в дозе 4 мг/кг на неделях 0, 4 и 8 и исследование прекращали на неделе 12. Перед введением дозы животным проводили биопсию печени (неделя -3) и ультразвуковое сканирование печени (неделя -1). Ферменты печени и липиды плазмы крови определяли до введения дозы и один раз в 2 недели после обработки для оценки потенциальных неблагоприятных эффектов. В конце исследования собирали образцы печени и плазмы крови для определения влияния нокдауна NR1H3 α на метаболизм липидов и холестерина, печеночные гены, участвующие в этих путях, а также гистологию печени.

В конце исследования уровень mRNA NR1H3 α в печени снизился на 50%. Уровень mRNA рассчитывают как уровни Δ/Δ Ct относительно экспрессии гена 18s в каждом образце. Поскольку NR1H3 α экспрессируется и в других клетках печени, например, клетках Купфера, полного нокдауна NR1H3 α в гомогенате печени не ожидалось.

Уровни ферментов печени в плазме крови и уровни липидов в плазме крови представлены в таблице 12. В период обработки не наблюдали изменения уровня аланинаминотрансферазы (ALT), гамма-глутамилтрансферазы (GGT) или общего билирубина (TB) в плазме крови, тогда как через 8 и 10 недель обработки наблюдали незначительное повышение уровня аспаратаминотрансферазы (AST). В период обработки не наблюдали изменения уровня общего холестерина (TC) или холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL C) в плазме крови, тогда как значительное повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL C) наблюдали уже через 2 недели обработки. Через 12 недель обработки наблюдали значительное снижение уровня триглицеридов (TG) в плазме крови. В таблице 12 данные представляют собой среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. Исходный уровень представляет собой среднее значение показателей от недели -4 до недели 0 (до введения дозы). Статистические расчеты осуществлены

относительно исходного уровня: односторонний ANOVA. P* < 0,05, P** < 0,01, P*** < 0,001.

Таблица 12. Уровень ферментов печени и липидов плазмы крови в ответ на KD NR1H3a у макаков-резусов с ожирением.

	AST (МЕ/л)	ALT (МЕ/л)	GGT (МЕ/л)	Общий билирубин (мг/дл)	TG плазмы крови (мг/дл)	Общий холестерин плазмы крови (мг/дл)	HDL-C (мг/дл)	LDL-C (мг/дл)
Исходный уровень	31,9 ± 1,5	55,6 ± 7,1	55,1 ± 4,2	0,21 ± 0,01	110 ± 19	206 ± 21,9	80 ± 4,6	107 ± 17,3
Неделя 2	32,9 ± 2,9	58,4 ± 6,2	55,6 ± 5,2	0,17 ± 0,03	84,9 ± 10,3	209 ± 20	98 ± 6,0**	98 ± 14,5
Неделя 4	36,6 ± 4,1	68,9 ± 9,3	58,0 ± 3,8	0,18 ± 0,02	103 ± 20,2	210 ± 15	107 ± 4,3***	101 ± 10,8
Неделя 6	38,5 ± 3,2	66,3 ± 6,0	49,9 ± 3,2	0,23 ± 0,02	74,1 ± 6,7	208 ± 16	102 ± 6,4**	98 ± 9,8
Неделя 8	42,5 ± 2,5***	70,4 ± 9,0	54,1 ± 4,5	0,15 ± 0,02*	93,3 ± 18,0	211 ± 14	105 ± 6,2**	104 ± 9,4
Неделя 10	39,5 ± 2,8**	58,5 ± 3,7	60,0 ± 3,3	0,17 ± 0,02	91,6 ± 12,4	219 ± 15	107 ± 4,9**	105 ± 10,4
Неделя 12	36,1 ± 2,1	59,3 ± 7,0	62,8 ± 3,5	0,16 ± 0,02*	84,9 ± 17,2*	214 ± 14	108 ± 4,3**	116 ± 11,1

Влияние нокдауна NR1H3a на уровень триглицеридов в печени и холестерина в печени представлено в **таблице 13**. Значительного изменения уровня триглицеридов или холестерина в печени не наблюдали. Однако в ответ на нокдаун NR1H3a в печени наблюдали тенденцию ($p = 0,055$, парный t-критерий) к снижению жесткости

печени, как измерено с помощью FibroScan™. В таблице 13 данные представляют собой среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения, проанализированные с применением парного t-критерия. Одну обезьяну исключили из анализа с помощью FibroScan™, поскольку во время второго сканирования она не полностью находилась под наркозом.

Таблица 13. Уровни TG и холестерина и жесткость печени по результатам анализа с применением FibroScan™ у макаков-резусов с ожирением

	Исходный уровень	Недели 13—14
Триглицериды печени (мг/дл)	40,9 ± 6,6	40,0 ± 5,5
Холестерин печени (мг/дл)	42,6 ± 3,9	41,4 ± 3,0
Жесткость печени, кПа	5,7 ± 0,5	4,3 ± 0,2

В результате исследования можно сделать вывод, что нокдаун NR1H3a в гепатоцитах не вызывает накопления холестерина в печени у обезьян с ожирением, которых кормили рационом с высоким содержанием холестерина. Повышение уровня HDL C в плазме крови наблюдали через 2 недели после введения дозы, а снижение уровня TG в плазме крови наблюдали на неделе 12. Влияния на TG печени не наблюдали, но ни у одной из обезьян в начале исследования не было стеатоза. Однако в ответ на нокдаун NR1H3a в печени наблюдали тенденцию к снижению жесткости печени.

Перечень вариантов осуществления

Вариант осуществления 1. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 2. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 1, где длина смысловой нити составляет от 15 до 50 нуклеотидов.

Вариант осуществления 3. Олигонуклеотид для RNAi по вариантам осуществления 1 или 2, где длина смысловой нити составляет от 18 до 36 нуклеотидов.

Вариант осуществления 4. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—3, где длина антисмысловой нити составляет от 15 до 30 нуклеотидов.

Вариант осуществления 5. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—4, где длина антисмысловой нити составляет 22 нуклеотида, и где антисмысловая нить и смысловая нить образуют дуплексный участок, длина которого составляет по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длина составляет по меньшей мере 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 6. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—5, где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, необязательно длина составляет по меньшей мере 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 7. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—6, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов.

Вариант осуществления 8. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 9. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 15—30 нуклеотидов, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 10. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно длина составляет 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 11. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно длина составляет 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 12. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно длина составляет 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 13. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно длина составляет 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 14. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно длина составляет 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 15. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной 20 нуклеотидов, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно длина составляет 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 16. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 7 и 13—15, где L представляет собой трипетлю или тетрапетлю.

Вариант осуществления 17. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 16, где L представляет собой тетрапетлю.

Вариант осуществления 18. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 17, где тетрапетля предусматривает последовательность 5'-GAAA-3'.

Вариант осуществления 19. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 16—18, где длина S1 и S2 составляет 1—10 нуклеотидов и они характеризуются одинаковой длиной.

Вариант осуществления 20. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 19, где длина S1 и S2 составляет 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3

нуклеотида, 4 нуклеотида, 5 нуклеотидов, 6 нуклеотидов, 7 нуклеотидов, 8 нуклеотидов, 9 нуклеотидов или 10 нуклеотидов.

Вариант осуществления 21. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 20, где длина S1 и S2 составляет 6 нуклеотидов.

Вариант осуществления 22. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 16—21, где структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1121).

Вариант осуществления 23. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—22, где антисмысловая нить содержит 3'-выступающую последовательность длиной один или более нуклеотидов.

Вариант осуществления 24. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 23, где длина 3'-выступающей последовательности составляет 2 нуклеотида, где необязательно 3'-выступающая последовательность представляет собой GG.

Вариант осуществления 25. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид предусматривает по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления 26. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 25, где модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию.

Вариант осуществления 27. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 26, где 2'-модификация представляет собой модификацию,

выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты.

Вариант осуществления 28. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 25—27, где все нуклеотиды, входящие в состав олигонуклеотида, модифицированы, где необязательно модификация представляет собой 2'-модификацию, выбранную из 2'-фтора и 2'-О-метила.

Вариант осуществления 29. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 25—28, где приблизительно 10—15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 30. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 25—29, где приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 31. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 25—30, где приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов олигонуклеотида содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 32. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 25—31, где смысловая нить содержит 36 нуклеотидов с положениями 1—36 в направлении 5'—3', где положения 8—11 содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 33. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 25—32, где антисмысловая нить содержит 22 нуклеотида с положениями 1—22 в направлении 5'—3', и где положения 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 34. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 25—33, где остальные нуклеотиды содержат 2'-О-метил-модификацию.

Вариант осуществления 35. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь.

Вариант осуществления 36. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 35, где по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь.

Вариант осуществления 37. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих вариантов осуществления, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата.

Вариант осуществления 38. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 37, где аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, где необязательно аналог фосфата представляет собой аналог 4'-фосфата, предусматривающий 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

Вариант осуществления 39. Олигонуклеотид для RNAi по любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или более нацеливающими лигандами.

Вариант осуществления 40. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 39, где каждый нацеливающий лиганд содержит углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид.

Вариант осуществления 41. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 39, где каждый нацеливающий лиганд содержит фрагмент из N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

Вариант осуществления 42. Олигонуклеотид для RNAi по варианту осуществления 35, где фрагмент GalNAc представляет собой моновалентный фрагмент GalNAc, бивалентный фрагмент GalNAc, тривалентный фрагмент GalNAc или тетравалентный фрагмент GalNAc.

Вариант осуществления 43. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 16—38, где каждый из до 4 нуклеотидов L структуры стебель-петля конъюгирован с моновалентным фрагментом GalNAc.

Вариант осуществления 44. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—43, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 769—856 или 1519—1552.

Вариант осуществления 45. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—44, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 857—944.

Вариант осуществления 46. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—45, где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;

- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;

- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;

- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;

- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно.

Вариант осуществления 47. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—46, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 786, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 874.

Вариант осуществления 48. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—46, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 787, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 875.

Вариант осуществления 49. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—46, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1537, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 929.

Вариант осуществления 50. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—46, где смысловая нить содержит нуклеотидную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 813, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901.

Вариант осуществления 51. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, входящие в состав смысловой нити и антисмысловой нити, модифицированы, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 52. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, входящие в состав смысловой нити и антисмысловой нити, модифицированы, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 53. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, входящие в состав смысловой нити и антисмысловой нити, модифицированы, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 54. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, входящие в состав смысловой нити и антисмысловой нити, модифицированы, где антисмысловая нить и смысловая нить содержат один или более 2'-фтор- и 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 55. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—54, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 945—1032.

Вариант осуществления 56. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—55, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1033—1120.

Вариант осуществления 57. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—56, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 945 и 1033 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 946 и 1034 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 947 и 1035 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 948 и 1036 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 949 и 1037 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 950 и 1038 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 951 и 1039 соответственно;

- (h) SEQ ID NO: 952 и 1040 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 953 и 1041 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 954 и 1042 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 955 и 1043 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 956 и 1044 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 957 и 1045 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 958 и 1046 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 959 и 1047 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 960 и 1048 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 961 и 1049 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 962 и 1050 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 963 и 1051 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 964 и 1052 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 965 и 1053 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 966 и 1054 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 967 и 1055 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 968 и 1056 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 969 и 1057 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 970 и 1058 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 971 и 1059 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 972 и 1060 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 973 и 1061 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 974 и 1062 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 975 и 1063 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 976 и 1064 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 977 и 1065 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 978 и 1066 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 979 и 1067 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 980 и 1068 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 981 и 1069 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 982 и 1070 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 983 и 1071 соответственно;

- (nn) SEQ ID NO: 984 и 1072 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 985 и 1073 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 986 и 1074 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 987 и 1075 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 988 и 1076 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 989 и 1077 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 990 и 1078 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 991 и 1079 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 992 и 1080 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 993 и 1081 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 994 и 1082 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 995 и 1083 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 996 и 1084 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 997 и 1085 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 998 и 1086 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 999 и 1087 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 1000 и 1088 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 1001 и 1089 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 1002 и 1090 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 1003 и 1091 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 1004 и 1092 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 1005 и 1093 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 1006 и 1094 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 1007 и 1095 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 1008 и 1096 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 1009 и 1097 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 1010 и 1098 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 1011 и 1099 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 1012 и 1100 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 1013 и 1101 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 1014 и 1102 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 1015 и 1103 соответственно;

- (ttt) SEQ ID NO: 1016 и 1104 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1017 и 1105 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 1018 и 1106 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 1019 и 1107 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 1020 и 1108 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 1021 и 1109 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 1022 и 1110 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 1023 и 1111 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 1024 и 1112 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 1025 и 1113 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 1026 и 1114 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 1027 и 1115 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 1028 и 1116 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 1029 и 1117 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 1030 и 1118 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 1031 и 1119 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 1032 и 1120 соответственно.

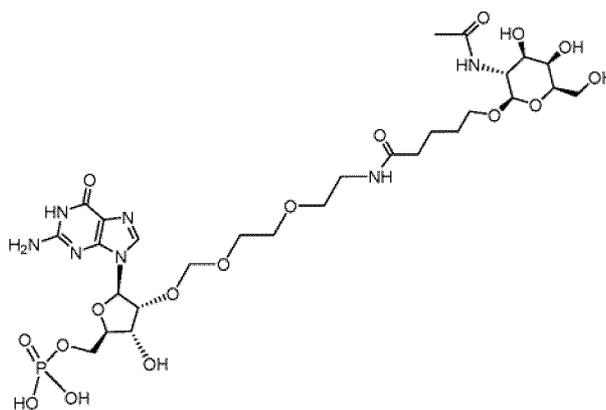
Вариант осуществления 58. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—57, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 963 и 1051 соответственно.

Вариант осуществления 59. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—57, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 964 и 1052 соответственно.

Вариант осуществления 60. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—57, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1006 и 1094 соответственно.

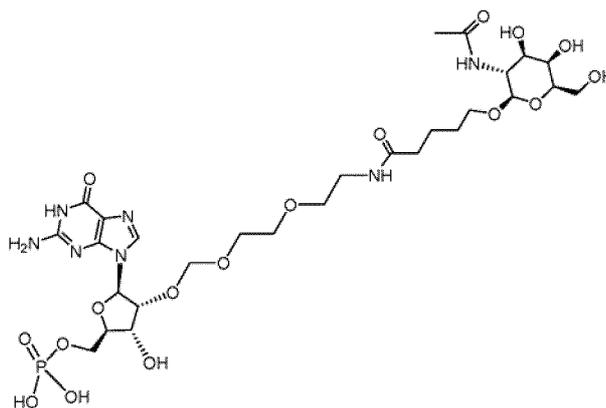
Вариант осуществления 61. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—57, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1018 и 1106 соответственно.

Вариант осуществления 62. Олигонуклеотид для RNAi для подавления экспрессии NR1H3, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту NR1H3, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mCs-mU-mC-mA-mA-mG-mG-fA-fU-fU-fU-mC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 963), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fUs-fAs-fU-fA-mA-fC-mU-mG-fA-mA-mA-mU-fC-mC-mU-mU-mG-mA-mGs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1051), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой

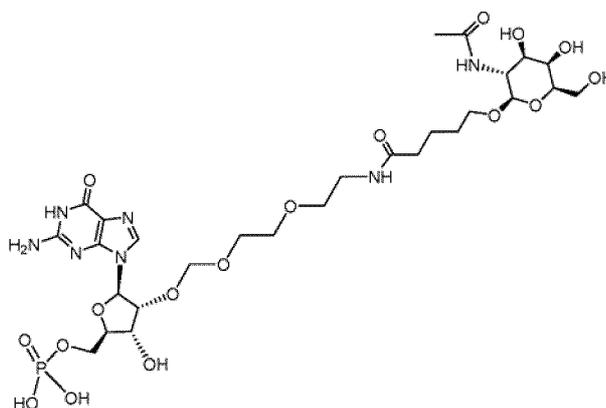


Вариант осуществления 63. Олигонуклеотид для RNAi для подавления экспрессии NR1H3, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту NR1H3, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mUs-mC-mA-mA-mG-mG-mA-fU-fU-fU-fC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-

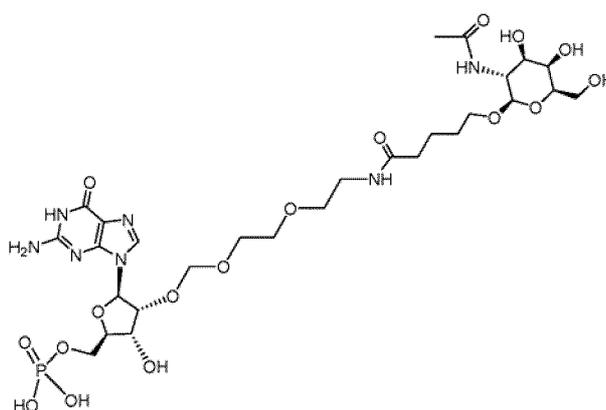
GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 964), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fUs-fUs-fA-fU-mA-fA-mC-mU-fG-mA-mA-mA-fU-mC-mC-mU-mU-mG-mAs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1052), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



Вариант осуществления 64. Олигонуклеотид для RNAi для подавления экспрессии NR1H3, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту NR1H3, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mG-mC-mA-mG-mC-mG-fU-fC-fC-fA-mC-mU-mC-mA-mG-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1006), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fGs-fCs-fU-fC-mU-fG-mA-mG-fU-mG-mG-mA-fC-mG-mC-mU-mG-mC-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1094), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



Вариант осуществления 65. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для подавления экспрессии NR1H3, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности РНК-транскрипту NR1H3, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mU-mG-mU-mG-mC-mA-fC-fG-fA-fA-mU-mG-mA-mC-mU-mG-mU-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1018), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fAs-fAs-fC-fA-mG-fU-mC-mA-fU-mU-mC-mG-fU-mG-mC-mA-mC-mA-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1106), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



Вариант осуществления 66. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией NR1H3, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi по любому из предыдущих вариантов осуществления или

фармацевтической композиции на его основе, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

Вариант осуществления 67. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—65 и фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 68. Способ доставки олигонуклеотида субъекту, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по варианту осуществления 67.

Вариант осуществления 69. Способ снижения экспрессии *NR1H3* в клетке, популяции клеток или у субъекта, при этом способ включает следующие стадии:

i. приведение клетки или популяции клеток в контакт с олигонуклеотидом для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—65 или фармацевтической композицией по варианту осуществления 67, или

ii. введение субъекту олигонуклеотида для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—65 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 67.

Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 69, где снижение экспрессии *NR1H3* предусматривает снижение количества или уровня mRNA *NR1H3*, количества или уровня белка NR1H3 или и то и другое.

Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 69 или 70, где у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*.

Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 66 или 71, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), рассеянный склероз или системную красную волчанку.

Вариант осуществления 73. Способ по любому из вариантов осуществления 66 и 69—72, где олигонуклеотид для RNAi или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

Вариант осуществления 74. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA *NR1H3* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

Вариант осуществления 75. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить, выбранные из ряда, представленного в таблице 4 или таблице 5, или фармацевтической композиции на его основе, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

Вариант осуществления 76. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества

олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;

- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;

- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;

- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно.

Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 76, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 786, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 874.

Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 76, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 787, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 875.

Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 77, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1537, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 929.

Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 78, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 813, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901.

Вариант осуществления 81. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 945 и 1033 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 946 и 1034 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 947 и 1035 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 948 и 1036 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 949 и 1037 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 950 и 1038 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 951 и 1039 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 952 и 1040 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 953 и 1041 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 954 и 1042 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 955 и 1043 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 956 и 1044 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 957 и 1045 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 958 и 1046 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 959 и 1047 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 960 и 1048 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 961 и 1049 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 962 и 1050 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 963 и 1051 соответственно;

- (t) SEQ ID NO: 964 и 1052 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 965 и 1053 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 966 и 1054 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 967 и 1055 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 968 и 1056 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 969 и 1057 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 970 и 1058 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 971 и 1059 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 972 и 1060 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 973 и 1061 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 974 и 1062 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 975 и 1063 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 976 и 1064 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 977 и 1065 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 978 и 1066 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 979 и 1067 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 980 и 1068 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 981 и 1069 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 982 и 1070 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 983 и 1071 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 984 и 1072 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 985 и 1073 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 986 и 1074 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 987 и 1075 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 988 и 1076 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 989 и 1077 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 990 и 1078 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 991 и 1079 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 992 и 1080 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 993 и 1081 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 994 и 1082 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 995 и 1083 соответственно;

- (zz) SEQ ID NO: 996 и 1084 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 997 и 1085 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 998 и 1086 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 999 и 1087 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 1000 и 1088 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 1001 и 1089 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 1002 и 1090 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 1003 и 1091 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 1004 и 1092 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 1005 и 1093 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 1006 и 1094 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 1007 и 1095 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 1008 и 1096 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 1009 и 1097 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 1010 и 1098 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 1011 и 1099 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 1012 и 1100 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 1013 и 1101 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 1014 и 1102 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 1015 и 1103 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 1016 и 1104 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1017 и 1105 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 1018 и 1106 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 1019 и 1107 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 1020 и 1108 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 1021 и 1109 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 1022 и 1110 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 1023 и 1111 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 1024 и 1112 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 1025 и 1113 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 1026 и 1114 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 1027 и 1115 соответственно;

- (ffff) SEQ ID NO: 1028 и 1116 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 1029 и 1117 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 1030 и 1118 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 1031 и 1119 соответственно и
- (jjjj) SEQ ID NO: 1032 и 1120 соответственно.

Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 81, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 963, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1051.

Вариант осуществления 83. Способ по варианту осуществления 81, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 964, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1052.

Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 81, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1006, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1094.

Вариант осуществления 85. Способ по варианту осуществления 81, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1018, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1106.

Вариант осуществления 86. Способ по любому из вариантов осуществления 74—85, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени

(NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), рассеянный склероз или системную красную волчанку.

Вариант осуществления 87. Применение олигонуклеотида для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—65 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 67 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), рассеянного склероза или системной красной волчанки.

Вариант осуществления 88. Олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—65 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 67 для применения или адаптируемые для применения в лечении заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *NR1H3*, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), рассеянного склероза или системной красной волчанки.

Вариант осуществления 89. Набор, содержащий олигонуклеотид для RNAi по любому из вариантов осуществления 1—65, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*.

Вариант осуществления 90. Применение по варианту осуществления 87, олигонуклеотид для RNAi или фармацевтическая композиция для применения или адаптируемые для применения по варианту осуществления 88, или набор по варианту осуществления 89, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *NR1H3*, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени

(NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), рассеянный склероз или системную красную волчанку.

Вариант осуществления 91. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где

(i) смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 17 или 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибками спаривания из части нуклеотидной последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384, SEQ ID NO: 1125—1511, SEQ ID NO: 769—856, SEQ ID NO: 1519—1552 или SEQ ID NO: 945—1032, и

(ii) антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 17 или 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибками спаривания из части нуклеотидной последовательности под любым из SEQ ID NO: 385—768, SEQ ID NO: 857—944, 1512—1515 или SEQ ID NO: 1033—1120.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте.

Название	Вид	Описание	Последовательность	SEQ ID NO
NR1H3-764-784-861	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGUCCUGUCAGAAGAACAGAU CCGC	1
NR1H3-766-786-863	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCCUGUCAGAAGAACAGAUAC GCCU	2
NR1H3-789-809-886	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUGAAGAAACUGAAGCGGCAA GAGG	3
NR1H3-790-810-887	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGAAGAAACUGAAGCGGCAAG AGGA	4
NR1H3-791-811-888	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAAGAAACUGAAGCGGCAAAA GGAG	5

NR1H3-792-812-889	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAGAAACUGAAGCGGCAAGAGGAGG	6
NR1H3-793-813-890	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGAAACUGAAGCGGCAAGAAGAGGA	7
NR1H3-795-815-892	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAACUGAAGCGGCAAGAGGAGGAAC	8
NR1H3-796-816-893	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AACUGAAGCGGCAAGAGGAAGAAC	9
NR1H3-797-817-894	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	ACUGAAGCGGCAAGAGGAGAAACAG	10
NR1H3-798-818-895	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUGAAGCGGCAAGAGGAGGAACAGG	11
NR1H3-799-819-896	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGAAGCGGCAAGAGGAGGAACAGGC	12

	последовательность	нить		
NR1H3-802-822-899	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGCGGCAAGAGGAGGAACAAG CUCA	13
NR1H3-803-823-900	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCGGCAAGAGGAGGAACAGAC UCAU	14
NR1H3-804-824-901	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CGGCAAGAGGAGGAACAGGAU CAUG	15
NR1H3-806-826-903	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCAAGAGGAGGAACAGGCUAA UGCC	16
NR1H3-808-828-905	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAGAGGAGGAACAGGCUCAAG CCAC	17
NR1H3-809-829-906	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGAGGAGGAACAGGCUCAUAC CACA	18

	ть			
NR1H3-810-830-907	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAGGAGGAACAGGCUCAUGAC ACAU	19
NR1H3-811-831-908	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGGAGGAACAGGCUCAUGCAA CAUC	20
NR1H3-813-833-910	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAGGAACAGGCUCAUGCCAAA UCCU	21
NR1H3-844	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCAGGGCUUCCUCACCCCCAC AAAU	22
NR1H3-895-915-992	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGGGCAUGAUCGAGAAGCUAG UCGC	23
NR1H3-898-918-995	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCAUGAUCGAGAAGCUCGUAG CUGC	24
NR1H3-915-	Искусств	25-Мерная	GUCGCUGCCCAGCAACAGUAU	25

935	енная последов ательнос ть	смысловая нить	ААСС	
NR1H3-917- 937	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CGCUGCCCAGCAACAGUGUAA CCGG	26
NR1H3-922- 942	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCCAGCAACAGUGUAACCGAC GCUC	27
NR1H3-924- 944	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGCAACAGUGUAACCGGCAC UCCU	28
NR1H3-925- 945	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGCAACAGUGUAACCGGCGAU CCUU	29
NR1H3-927- 947	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAACAGUGUAACCGGCGCUAC UUUU	30
NR1H3-928- 948	Искусств енная последов	25-Мерная смысловая нить	AACAGUGUAACCGGCGCUCAU UUUC	31

	ательнос ть			
NR1H3-929- 949	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACAGUGUAACCGGCGCUCCA UUCU	32
NR1H3-930- 950	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGUGUAACCGGCGCUCCUA UCUG	33
NR1H3-931- 951	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGUGUAACCGGCGCUCCUUA CUGA	34
NR1H3-932- 952	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUGUAACCGGCGCUCCUUUA UGAC	35
NR1H3-933- 953	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGUAACCGGCGCUCCUUUUA GACC	36
NR1H3-941- 961	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCGCUCCUUUUCUGACCGGA UCGA	37

NR1H3-944-964	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUCCUUUUCUGACCGGCUUAG AGUC	38
NR1H3-945-965	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCCUUUUCUGACCGGCUUCA GUCA	39
NR1H3-946-966	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCUUUUCUGACCGGCUUCGAG UCAC	40
NR1H3-947-967	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUUUUCUGACCGGCUUCGAAU CACG	41
NR1H3-949-969	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UUUCUGACCGGCUUCGAGUAA CGCC	42
NR1H3-951-971	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCUGACCGGCUUCGAGUCAAG CCUU	43
NR1H3-952-972	Искусственная	25-Мерная смысловая	CUGACCGGCUUCGAGUCACAC CUUG	44

	последовательность	нить		
NR1H3-953-973	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGACCGGCUUCGAGUCACGAC UUGG	45
NR1H3-1151-1171	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GGUGAUGCUUCUGGAGACAAC UCGG	46
NR1H3-1153-1173	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGAUGCUUCUGGAGACAUCAC GGAG	47
NR1H3-1154-1174	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAUGCUUCUGGAGACAUCUAG GAGG	48
NR1H3-1155-1175	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AUGCUUCUGGAGACAUCUCAG AGGU	49
NR1H3-1156-1176	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGCUCUGGAGACAUCUCGAA GGUA	50

	ть			
NR1H3-1157-1177	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCUUCUGGAGACAUCUCGGAG GUAC	51
NR1H3-1158-1178	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUUCUGGAGACAUCUCGGAAG UACA	52
NR1H3-1159-1179	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UUCUGGAGACAUCUCGGAGAU ACAA	53
NR1H3-1160-1180	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCUGGAGACAUCUCGGAGGAA CAAC	54
NR1H3-1161-1181	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUGGAGACAUCUCGGAGGUAC AACC	55
NR1H3-1162-1182	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGGAGACAUCUCGGAGGUAAA ACCC	56
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	GGAGACAUCUCGGAGGUACAA	57

1163-1183	енная последов ательнос ть	смысловая нить	CCCU	
NR1H3- 1164-1184	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGACAUCUCGGAGGUACAAC CCUG	58
NR1H3- 1165-1185	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGACAUCUCGGAGGUACAAAC CUGG	59
NR1H3- 1166-1186	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GACAUCUCGGAGGUACAACAC UGGG	60
NR1H3- 1167-1187	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACAUCUCGGAGGUACAACCAU GGGA	61
NR1H3- 1169-1189	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUCUCGGAGGUACAACCCUAG GAGU	62
NR1H3- 1170-1190	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCUCGGAGGUACAACCCUGAG AGUG	63

	ательнос ть			
NR1H3- 1171-1191	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUCGGAGGUACAACCCUGGAA GUGA	64
NR1H3- 1173-1193	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CGGAGGUACAACCCUGGGAAU GAGA	65
NR1H3- 1175-1195	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGGUACAACCCUGGGAGUAA GAGU	66
NR1H3- 1176-1196	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGGUACAACCCUGGGAGUGAG AGUA	67
NR1H3- 1177-1197	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGUACAACCCUGGGAGUGAAA GUAU	68
NR1H3- 1178-1198	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUACAACCCUGGGAGUGAGAG UAUC	69

NR1H3- 1179-1199	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UACAACCCUGGGAGUGAGAAU AUCA	70
NR1H3- 1180-1200	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACAACCCUGGGAGUGAGAGAA UCAC	71
NR1H3- 1181-1201	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAACCCUGGGAGUGAGAGUAU CACC	72
NR1H3- 1182-1202	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AACCCUGGGAGUGAGAGUAAC ACCU	73
NR1H3- 1183-1203	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACCCUGGGAGUGAGAGUAUAA CCUU	74
NR1H3- 1184-1204	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCCUGGGAGUGAGAGUAUCAC CUUC	75
NR1H3- 1185-1205	Искусств енная	25-Мерная смысловая	CCUGGGAGUGAGAGUAUCAAC UUCC	76

	последовательность	нить		
NR1H3-1186-1206	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUGGGAGUGAGAGUAUCACAUCCU	77
NR1H3-1187-1207	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGGGAGUGAGAGUAUCACCAUCCUC	78
NR1H3-1188-1208	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GGGAGUGAGAGUAUCACCUACCUCA	79
NR1H3-1190-1210	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAGUGAGAGUAUCACCUUCAUCAAG	80
NR1H3-1191-1211	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGUGAGAGUAUCACCUUCCACAAGG	81
NR1H3-1192-1212	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GUGAGAGUAUCACCUUCCUAAAGGA	82

	ть			
NR1H3- 1193-1213	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGAGAGUAUCACCUUCCUCAAG GAU	83
NR1H3- 1194-1214	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGAGUAUCACCUUCCUCAAG GAUU	84
NR1H3- 1196-1216	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGUAUCACCUUCCUCAAGAA UUUC	85
NR1H3- 1197-1217	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGUAUCACCUUCCUCAAGGAU UUCA	86
NR1H3- 1198-1218	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUAUCACCUUCCUCAAGGAAU UCAG	87
NR1H3- 1199-1219	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UAUCACCUUCCUCAAGGAU CAGU	88
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	AUCACCUUCCUCAAGGAUUAC	89

1200-1220	енная последов ательнос ть	смысловая нить	AGUU	
NR1H3- 1203-1223	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACCUUCCUCAAGGAUUUCAAU UAUA	90
NR1H3- 1204-1224	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCUUCCUCAAGGAUUUCAGAU AUAА	91
NR1H3- 1207-1227	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCCUCAAGGAUUUCAGUUAAA ACCG	92
NR1H3- 1211-1231	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAAGGAUUUCAGUUUAUAACAG GGAA	93
NR1H3- 1212-1232	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAGGAUUUCAGUUUAUAACCG GAAG	94
NR1H3- 1213-1233	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGGAUUUCAGUUUAUAACCGAG AAGA	95

	ательнос ть			
NR1H3- 1214-1234	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGAUUUCAGUUAUAACCGGAA AGAC	96
NR1H3- 1215-1235	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAUUUCAGUUAUAACCGGGAA GACU	97
NR1H3- 1216-1236	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUUUCAGUUAUAACCGGGAAG ACUU	98
NR1H3- 1217-1237	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UUUCAGUUAUAACCGGGAAAA CUUU	99
NR1H3- 1218-1238	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UUCAGUUAUAACCGGGAAGAC UUUG	100
NR1H3- 1219-1239	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCAGUUAUAACCGGGAAGAAU UUGC	101

NR1H3- 1220-1240	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGUUAUAACCGGGAAGACA UGCC	102
NR1H3- 1222-1242	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUUAUAACCGGGAAGACU AGCAA	103
NR1H3- 1223-1243	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UUAUAACCGGGAAGACU UUACAAA	104
NR1H3- 1224-1244	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UAUAACCGGGAAGACU UUGACAAAG	105
NR1H3- 1225-1245	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUAACCGGGAAGACU UUGCAAAGC	106
NR1H3- 1226-1246	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UAACCGGGAAGACU UUGCCAAAGCA	107
NR1H3- 1227-1247	Искусств енная	25-Мерная смысловая	AACCGGGAAGACU UUGCCAAA GCAG	108

	последовательность	нить		
NR1H3-1228-1248	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	ACCGGGAAGACUUUGCCAAAG CAGG	109
NR1H3-1229-1249	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCGGGAAGACUUUGCCAAAAC AGGG	110
NR1H3-1232-1252	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GGAAGACUUUGCCAAAGCAAG GCUG	111
NR1H3-1233-1253	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAAGACUUUGCCAAAGCAGAG CUGC	112
NR1H3-1234-1254	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAGACUUUGCCAAAGCAGGAC UGCA	113
NR1H3-1235-1255	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGACUUUGCCAAAGCAGGGAU GCAA	114

	ть			
NR1H3- 1236-1256	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GACUUUGCCAAAGCAGGGCAG CAAG	115
NR1H3- 1237-1257	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACUUUGCCAAAGCAGGGCUAC AAGU	116
NR1H3- 1238-1258	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUUUGCCAAAGCAGGGCUGAA AGUG	117
NR1H3- 1241-1261	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGCCAAAGCAGGGCUGCAAU GGAA	118
NR1H3- 1242-1262	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCCAAAGCAGGGCUGCAAGAG GAU	119
NR1H3- 1243-1263	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCAAAGCAGGGCUGCAAGUAG AAU	120
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	CAAAGCAGGGCUGCAAGUGAA	121

1244-1264	енная последов ательнос ть	смысловая нить	AUUC	
NR1H3- 1245-1265	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAAGCAGGGCUGCAAGUGGAA UUCA	122
NR1H3- 1246-1266	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAGCAGGGCUGCAAGUGGAAU UCAU	123
NR1H3- 1247-1267	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGCAGGGCUGCAAGUGGAAAU CAUC	124
NR1H3- 1248-1268	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCAGGGCUGCAAGUGGAAUAC AUCA	125
NR1H3- 1250-1270	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGGGCUGCAAGUGGAAUUCAU CAAC	126
NR1H3- 1251-1271	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGGCUGCAAGUGGAAUUCAAC AACC	127

	ательнос ть			
NR1H3- 1252-1272	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGCUGCAAGUGGAAUUCAUAA ACCC	128
NR1H3- 1253-1273	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCUGCAAGUGGAAUUCAUCAA CCCC	129
NR1H3- 1256-1276	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCAAGUGGAAUUCAUCAACAC CAUC	130
NR1H3- 1258-1278	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAGUGGAAUUCAUCAACCCAA UCUU	131
NR1H3- 1259-1279	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGUGGAAUUCAUCAACCCCAU CUUC	132
NR1H3- 1261-1281	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGGAAUUCAUCAACCCCAU UCGA	133

NR1H3- 1262-1282	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGAAUUCAUCAACCCCAUCAU CGAG	134
NR1H3- 1265-1285	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUUCAUCAACCCCAUCUUCAA GUUC	135
NR1H3- 1266-1286	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UUCAUCAACCCCAUCUUCGAG UUCU	136
NR1H3- 1267-1287	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCAUCAACCCCAUCUUCGAAU UCUC	137
NR1H3- 1268-1288	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAUCAACCCCAUCUUCGAGAU CUCC	138
NR1H3- 1269-1289	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUCAACCCCAUCUUCGAGUAC UCCA	139
NR1H3- 1270-1290	Искусств енная	25-Мерная смысловая	UCAACCCCAUCUUCGAGUUAU CCAG	140

	последовательность	нить		
NR1H3-1271-1291	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CAACCCCAUCUUCGAGUUCAC CAGG	141
NR1H3-1272-1292	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AACCCCAUCUUCGAGUUCUAC AGGG	142
NR1H3-1273-1293	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	ACCCCAUCUUCGAGUUCUCAA GGGC	143
NR1H3-1275-1295	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCCAUCUUCGAGUUCUCCAAG GCCA	144
NR1H3-1276-1296	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCAUCUUCGAGUUCUCCAGAG CCAU	145
NR1H3-1277-1297	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CAUCUUCGAGUUCUCCAGGAC CAUG	146

	ть			
NR1H3-1278-1298	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AUCUUCGAGUUCUCCAGGGAC AUGA	147
NR1H3-1279-1299	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCUUCGAGUUCUCCAGGGCAA UGAA	148
NR1H3-1280-1300	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUUCGAGUUCUCCAGGGCCA GAU	149
NR1H3-1281-1301	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UUCGAGUUCUCCAGGGCCAAG AAUG	150
NR1H3-1282-1302	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCGAGUUCUCCAGGGCCAUA AUGA	151
NR1H3-1283-1303	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CGAGUUCUCCAGGGCCAUGAA UGAG	152
NR1H3-	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAGUUCUCCAGGGCCAUGAAU	153

1284-1304	енная последов ательнос ть	смысловая нить	GAGC	
NR1H3- 1285-1305	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGUUCUCCAGGGCCAUGAAAG AGCU	154
NR1H3- 1286-1306	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUUCUCCAGGGCCAUGAAUAA GCUG	155
NR1H3- 1288-1308	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCUCCAGGGCCAUGAAUGAAC UGCA	156
NR1H3- 1289-1309	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUCCAGGGCCAUGAAUGAGAU GCAA	157
NR1H3- 1290-1310	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCCAGGGCCAUGAAUGAGCAG CAAC	158
NR1H3- 1291-1311	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCAGGGCCAUGAAUGAGCUAC AACU	159

	ательнос ть			
NR1H3- 1292-1312	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGGGCCAUGAAUGAGCUGAA ACUC	160
NR1H3- 1293-1313	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGGGCCAUGAAUGAGCUGCAA CUCA	161
NR1H3- 1294-1314	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGGCCAUGAAUGAGCUGCAAC UCAA	162
NR1H3- 1295-1315	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGCCAUGAAUGAGCUGCAAU CAAU	163
NR1H3- 1296-1316	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCCAUGAAUGAGCUGCAACAC AAUG	164
NR1H3- 1297-1317	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCAUGAAUGAGCUGCAACUAA AUGA	165

NR1H3- 1338-1358	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUCAUUGC UAUCAGCA UUCUAC UCUG	166
NR1H3- 1339-1359	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCAUUGC UAUCAGCA UUCUUAU CUGC	167
NR1H3- 1340-1360	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAUUGC UAUCAGCA UUCUUCAC UGCA	168
NR1H3- 1341-1361	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUUGC UAUCAGCA UUCUUCUAU GCAG	169
NR1H3- 1342-1362	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UUGC UAUCAGCA UUCUUCUCAG CAGA	170
NR1H3- 1343-1363	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGC UAUCAGCA UUCUUCUCUAC AGAC	171
NR1H3- 1344-1364	Искусств енная	25-Мерная смысловая	GCUAUC AGCAUUC UCUCUGAA GACC	172

	последовательность	нить		
NR1H3-1345-1365	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUAUCAGCAUCUUCUCUGCAG ACCG	173
NR1H3-1346-1366	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UAUCAGCAUCUUCUCUGCAAA CCGG	174
NR1H3-1347-1367	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AUCAGCAUCUUCUCUGCAGAC CGGC	175
NR1H3-1377-1443	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GUGCAGGACCAGCUCCAGGAA GAGA	176
NR1H3-1379-1445	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCAGGACCAGCUCCAGGUAAA GAGG	177
NR1H3-1383-1449	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GACCAGCUCCAGGUAGAGAAG CUGC	178

	ть			
NR1H3- 1384-1450	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACCAGCUCCAGGUAGAGAGAC UGCA	179
NR1H3- 1385-1451	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCAGCUCCAGGUAGAGAGGAU GCAG	180
NR1H3- 1387-1453	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGCUCCAGGUAGAGAGGGCUAC AGCA	181
NR1H3- 1388-1454	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCUCCAGGUAGAGAGGGCUGAA GCAC	182
NR1H3- 1391-1457	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCAGGUAGAGAGGGCUGCAGAA CACA	183
NR1H3- 1393-1459	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGGUAGAGAGGGCUGCAGCAAA CAUA	184
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	GGUAGAGAGGGCUGCAGCACAC	185

1394-1460	енная последов ательнос ть	смысловая нить	AUAU	
NR1H3- 1395-1461	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUAGAGAGGCUGCAGCACAAA UAUG	186
NR1H3- 1396-1462	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UAGAGAGGCUGCAGCACACAU AUGU	187
NR1H3- 1397-1463	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGAGAGGCUGCAGCACACAAA UGUG	188
NR1H3- 1398-1464	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGAGGCUGCAGCACACAUAU GUGG	189
NR1H3- 1399-1465	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGAGGCUGCAGCACACAUUAG UGGA	190
NR1H3- 1400-1466	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGGCUGCAGCACACAUUUAU GGAA	191

	ательнос ть			
NR1H3- 1401-1467	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGGCUGCAGCACACAUAUGAG GAAG	192
NR1H3- 1402-1468	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGCUGCAGCACACAUAUGUAG AAGC	193
NR1H3- 1403-1469	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCUGCAGCACACAUAUGUGAA AGCC	194
NR1H3- 1404-1470	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGCAGCACACAUAUGUGGAA GCCC	195
NR1H3- 1406-1472	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCAGCACACAUAUGUGGAAAC CCUG	196
NR1H3- 1407-1473	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGCACACAUAUGUGGAAGAC CUGC	197

NR1H3-1408-1474	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGCACACAUAUGUGGAAGCACUGCA	198
NR1H3-1410-1476	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CACACAUAUGUGGAAGCCCAGCAUG	199
NR1H3-1411-1477	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	ACACAUAUGUGGAAGCCCUAC AUGC	200
NR1H3-1412-1478	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CACAUAUGUGGAAGCCCUGAAUGCC	201
NR1H3-1413-1479	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	ACAUAUGUGGAAGCCCUGCAUGCCU	202
NR1H3-1414-1480	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CAUAUGUGGAAGCCCUGCAAGCCUA	203
NR1H3-1415-1481	Искусственная	25-Мерная смысловая	AUAUGUGGAAGCCCUGCAUACCUAC	204

	последовательность	нить		
NR1H3-1416-1482	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UAUGUGGAAGCCCUGCAUGAC UACG	205
NR1H3-1417-1483	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AUGUGGAAGCCCUGCAUGCAU ACGU	206
NR1H3-1418-1484	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGUGGAAGCCCUGCAUGCCAA CGUC	207
NR1H3-1419-1485	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GUGGAAGCCCUGCAUGCCUAC GUCU	208
NR1H3-1420-1486	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGGAAGCCCUGCAUGCCUAAG UCUC	209
NR1H3-1421-1487	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GGAAGCCCUGCAUGCCUACA CUCC	210

	ть			
NR1H3-1422-1488	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GAAGCCUGCAUGCCUACGAC UCCA	211
NR1H3-1423-1489	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAGCCUGCAUGCCUACGUAU CCA	212
NR1H3-1424-1490	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGCCUGCAUGCCUACGUCAC CAUC	213
NR1H3-1425-1491	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCCUGCAUGCCUACGUCUAC AUCC	214
NR1H3-1426-1492	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCCUGCAUGCCUACGUCUCAA UCCA	215
NR1H3-1427-1493	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCUGCAUGCCUACGUCUCCA CCAC	216
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	CUGCAUGCCUACGUCUCCAAC	217

1428-1494	енная последов ательнос ть	смысловая нить	САСС	
NR1H3- 1429-1495	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGCAUGCCUACGUCUCCAUA САСА	218
NR1H3- 1430-1496	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCAUGCCUACGUCUCCAUA ССАУ	219
NR1H3- 1431-1497	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAUGCCUACGUCUCCAUC САУС	220
NR1H3- 1432-1498	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUGCCUACGUCUCCAUCA АУСС	221
NR1H3- 1433-1499	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGCCUACGUCUCCAUCACA УССС	222
NR1H3- 1434-1500	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCCUACGUCUCCAUCACCA СССС	223

	ательнос ть			
NR1H3- 1435-1501	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCUACGUCUCCAUCCACCAAC CCCA	224
NR1H3- 1436-1502	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUACGUCUCCAUCCACCAUAC CCAUC	225
NR1H3- 1437-1503	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UACGUCUCCAUCCACCAUCAC CAUG	226
NR1H3- 1438-1504	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACGUCUCCAUCCACCAUCCAC AUGA	227
NR1H3- 1439-1505	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CGUCUCCAUCCACCAUCCCAA UGAC	228
NR1H3- 1440-1506	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUCUCCAUCCACCAUCCCAU GACC	229

NR1H3- 1442-1508	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUCCAUCCACCAUCCCCAUAA CCGA	230
NR1H3- 1443-1509	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCCAUCCACCAUCCCCAUGAC CGAC	231
NR1H3- 1444-1510	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCAUCCACCAUCCCCAUGAAC GACU	232
NR1H3- 1445-1511	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAUCCACCAUCCCCAUGACAG ACUG	233
NR1H3- 1446-1512	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUCCACCAUCCCCAUGACCAA CUGA	234
NR1H3- 1447-1513	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCCACCAUCCCCAUGACCGAC UGAU	235
NR1H3- 1448-1514	Искусств енная	25-Мерная смысловая	CCACCAUCCCCAUGACCGAAU GAUG	236

	последовательность	нить		
NR1H3-1449-1515	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CACCAUCCCCAUGACCGACAG AUGU	237
NR1H3-1450-1516	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	ACCAUCCCCAUGACCGACUAA UGUU	238
NR1H3-1451-1517	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCAUCCCCAUGACCGACUGAU GUUC	239
NR1H3-1452-1518	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CAUCCCCAUGACCGACUGAAG UUC	240
NR1H3-1453-1519	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AUCCCCAUGACCGACUGAU AUUCC	241
NR1H3-1454-1520	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCCCCAUGACCGACUGAUGAU CCCA	242

	ть			
NR1H3-1455-1521	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCCCAUGACCGACUGAUGUAC CCAC	243
NR1H3-1456-1522	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCCAUGACCGACUGAUGUUAC CACG	244
NR1H3-1457-1523	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCAUGACCGACUGAUGUUCAC ACGG	245
NR1H3-1459-1525	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AUGACCGACUGAUGUUCCAC GGAU	246
NR1H3-1460-1526	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGACCGACUGAUGUUCCCAAG GAUG	247
NR1H3-1461-1527	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GACCGACUGAUGUUCCACAG AUGC	248
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	ACCGACUGAUGUUCCACGAA	249

1462-1528	енная последов ательнос ть	смысловая нить	UGCU	
NR1H3- 1463-1529	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCGACUGAUGUUCCCACGGAU GCUA	250
NR1H3- 1465-1531	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GACUGAUGUUCCCACGGAUAC UAAU	251
NR1H3- 1466-1532	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACUGAUGUUCCCACGGGAUGAU AAUG	252
NR1H3- 1468-1534	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGAUGUUCCCACGGAUGCUGAA UGAA	253
NR1H3- 1469-1535	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAUGUUCCCACGGAUGCUGAAU GAAA	254
NR1H3- 1471-1537	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGUUCCCACGGAUGCUGAAUAA AACU	255

	ательнос ть			
NR1H3- 1472-1538	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUUCCCACGGAUGC UAAUGAA ACUG	256
NR1H3- 1473-1539	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UUCCCACGGAUGC UAAUGAAA CUGG	257
NR1H3- 1474-1540	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCCCACGGAUGC UAAUGAAAC UGGU	258
NR1H3- 1475-1541	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCCACGGAUGC UAAUGAAA AU GGUG	259
NR1H3- 1476-1542	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCACGGAUGC UAAUGAAACAG GUGA	260
NR1H3- 1477-1543	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CACGGAUGC UAAUGAAACUAG UGAG	261

NR1H3- 1478-1544	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACGGAUGC CAAUGAAACUGAU GAGC	262
NR1H3- 1479-1545	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CGGAUGC CAAUGAAACUGGAG AGCC	263
NR1H3- 1480-1546	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGAUGC CAAUGAAACUGGUA AGCCU	264
NR1H3- 1481-1547	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAUGC CAAUGAAACUGGUGAG CCUC	265
NR1H3- 1483-1549	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGC CAAUGAAACUGGUGAGAC UCCG	266
NR1H3- 1484-1550	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	G CAAUGAAACUGGUGAGCAU CCGG	267
NR1H3- 1485-1551	Искусств енная	25-Мерная смысловая	CUAAUGAAACUGGUGAGCCAC CGGA	268

	последовательность	нить		
NR1H3-1486-1552	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UAAUGAAACUGGUGAGCCUACGGAC	269
NR1H3-1487-1553	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAUGAAACUGGUGAGCCUCAGGACC	270
NR1H3-1488-1554	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AUGAAACUGGUGAGCCUCCAGACCC	271
NR1H3-1489-1555	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGAAACUGGUGAGCCUCCGAACCCU	272
NR1H3-1491-1557	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAACUGGUGAGCCUCCGGAACUGA	273
NR1H3-1492-1558	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AACUGGUGAGCCUCCGGACACUGAG	274

	ть			
NR1H3- 1494-1560	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGGUGAGCCUCCGGACCCAG AGCA	275
NR1H3- 1505-1571	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCGGACCCUGAGCAGCGUCAА CUCA	276
NR1H3- 1507-1573	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGACCCUGAGCAGCGUCCAAU CAGA	277
NR1H3- 1508-1574	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GACCCUGAGCAGCGUCCACAC AGAG	278
NR1H3- 1509-1575	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACCCUGAGCAGCGUCCACUAA GAGC	279
NR1H3- 1510-1576	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCCUGAGCAGCGUCCACUCAG AGCA	280
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	CCUGAGCAGCGUCCACUCAAA	281

1511-1577	енная последов ательнос ть	смысловая нить	GCAA	
NR1H3- 1512-1578	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGAGCAGCGUCCACUCAGAG CAAG	282
NR1H3- 1513-1579	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGAGCAGCGUCCACUCAGAAC AAGU	283
NR1H3- 1514-1580	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGCAGCGUCCACUCAGAGAA AGUG	284
NR1H3- 1515-1581	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGCAGCGUCCACUCAGAGCAA GUGU	285
NR1H3- 1516-1582	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCAGCGUCCACUCAGAGCAAG UGUU	286
NR1H3- 1517-1583	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGCGUCCACUCAGAGCAAU GUUU	287

	ательнос ть			
NR1H3- 1518-1584	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGCGUCCACUCAGAGCAAGAG UUUG	288
NR1H3- 1519-1585	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCGUCCACUCAGAGCAAGUAU UUGC	289
NR1H3- 1520-1586	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CGUCCACUCAGAGCAAGUGAU UGCA	290
NR1H3- 1521-1587	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUCCACUCAGAGCAAGUGUAU GCAC	291
NR1H3- 1522-1588	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCCACUCAGAGCAAGUGUUAG CACU	292
NR1H3- 1523-1589	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCACUCAGAGCAAGUGUUUAC ACUG	293

NR1H3- 1525-1591	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACUCAGAGCAAGUGUUUGCAC UGCG	294
NR1H3- 1526-1592	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUCAGAGCAAGUGUUUGCAAU GCGU	295
NR1H3- 1527-1593	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCAGAGCAAGUGUUUGCACAG CGUC	296
NR1H3- 1528-1594	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGAGCAAGUGUUUGCACUAC GUCU	297
NR1H3- 1529-1595	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGAGCAAGUGUUUGCACUGAG UCUG	298
NR1H3- 1530-1596	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGCAAGUGUUUGCACUGCAU CUGC	299
NR1H3- 1531-1597	Искусств енная	25-Мерная смысловая	AGCAAGUGUUUGCACUGCGAC UGCA	300

	последовательность	нить		
NR1H3-1532-1598	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCAAGUGUUUGCACUGCGUAU GCAG	301
NR1H3-1533-1599	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CAAGUGUUUGCACUGCGUCAG CAGG	302
NR1H3-1534-1600	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AAGUGUUUGCACUGCGUCUAC AGGA	303
NR1H3-1535-1601	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGUGUUUGCACUGCGUCUGAA GGAC	304
NR1H3-1536-1602	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GUGUUUGCACUGCGUCUGCAG GACA	305
NR1H3-1537-1603	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGUUUGCACUGCGUCUGCAAG ACAA	306

	ть			
NR1H3-1538-1604	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GUUUGCACUGCGUCUGCAGAA CAAA	307
NR1H3-1539-1605	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UUUGCACUGCGUCUGCAGGAC AAAA	308
NR1H3-1540-1606	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UUGCACUGCGUCUGCAGGAAA AAAA	309
NR1H3-1541-1607	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UGCACUGCGUCUGCAGGACAA AAAG	310
NR1H3-1542-1608	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCACUGCGUCUGCAGGACAAA AAGC	311
NR1H3-1543-1609	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CACUGCGUCUGCAGGACAAAA AGCU	312
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	ACUGCGUCUGCAGGACAAAAA	313

1544-1610	енная последов ательнос ть	смысловая нить	GCUC	
NR1H3- 1545-1611	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGCGUCUGCAGGACAAAAAG CUCC	314
NR1H3- 1546-1612	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGCGUCUGCAGGACAAAAAAC UCCC	315
NR1H3- 1547-1613	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCGUCUGCAGGACAAAAAGAU CCCA	316
NR1H3- 1548-1614	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CGUCUGCAGGACAAAAAGCAC CCAC	317
NR1H3- 1549-1615	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUCUGCAGGACAAAAAGCUAC CACC	318
NR1H3- 1550-1616	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCUGCAGGACAAAAAGCUCAC ACCG	319

	ательнос ть			
NR1H3- 1551-1617	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGCAGGACAAAAAGCUCCAA CCGC	320
NR1H3- 1553-1619	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCAGGACAAAAAGCUCCCAAC GCUG	321
NR1H3- 1554-1620	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGGACAAAAAGCUCCCACAG CUGC	322
NR1H3- 1555-1621	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGGACAAAAAGCUCCCACCAC UGCU	323
NR1H3- 1556-1622	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGACAAAAAGCUCCCACCGAU GCUC	324
NR1H3- 1558-1624	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACAAAAAGCUCCCACCGCUAC UCUC	325

NR1H3- 1559-1625	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAAAAAGCUCCCACCGCUGAU CUCU	326
NR1H3- 1560-1626	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAAAAGCUCCCACCGCUGCAC UCUG	327
NR1H3- 1561-1627	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAAAGCUCCCACCGCUGCUAU CUGA	328
NR1H3- 1562-1628	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAAGCUCCCACCGCUGCUCAC UGAG	329
NR1H3- 1563-1629	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AAGCUCCCACCGCUGCUCUAU GAGA	330
NR1H3- 1564-1630	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGCUCCCACCGCUGCUCUCAG AGAU	331
NR1H3- 1565-1631	Искусств енная	25-Мерная смысловая	GCUCCCACCGCUGCUCUCUAA GAUC	332

	последовательность	нить		
NR1H3-1567-1633	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCCCACCGCUGCUCUCUGAAA UCUG	333
NR1H3-1569-1635	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCACCGCUGCUCUCUGAGAAC UGGG	334
NR1H3-1570-1636	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CACCGCUGCUCUCUGAGAUAU GGGA	335
NR1H3-1572-1638	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCGCUGCUCUCUGAGAUCUAG GAUG	336
NR1H3-1573-1639	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CGCUGCUCUCUGAGAUCUGAG AUGU	337
NR1H3-1574-1640	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GCUGCUCUCUGAGAUCUGGAA UGUG	338

	ть			
NR1H3- 1577-1643	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCUCUCUGAGAUCUGGGGAU AU GCAC	339
NR1H3- 1579-1645	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCUCUGAGAUCUGGGGAUG UAC ACGA	340
NR1H3- 1580-1646	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUCUGAGAUCUGGGGAUG UGAA CGAA	341
NR1H3- 1581-1647	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCUGAGAUCUGGGGAUG UGCAC GAAU	342
NR1H3- 1582-1648	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGAGAUCUGGGGAUG UGCAAG AAUG	343
NR1H3- 1583-1649	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGAGAUCUGGGGAUG UGCACAA AUGA	344
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	GAGAUCUGGGGAUGUGCAC GAA	345

1584-1650	енная последов ательнос ть	смысловая нить	UGAC	
NR1H3- 1585-1651	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGAUCUGGGAUGUGCACGAAU GACU	346
NR1H3- 1586-1652	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAUCUGGGAUGUGCACGAAAG ACUG	347
NR1H3- 1587-1653	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AUCUGGGAUGUGCACGAAUAA CUGU	348
NR1H3- 1588-1654	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UCUGGGAUGUGCACGAAUGAC UGUU	349
NR1H3- 1589-1655	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGGGAUGUGCACGAAUGAAU GUUC	350
NR1H3- 1590-1656	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGGGAUGUGCACGAAUGACAG UUCU	351

	ательнос ть			
NR1H3- 1591-1657	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGGAUGUGCACGAAUGACUAU UCUG	352
NR1H3- 1592-1658	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGAUGUGCACGAAUGACUGAU CUGU	353
NR1H3- 1593-1659	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAUGUGCACGAAUGACUGUAC UGUC	354
NR1H3- 1656-1720	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGGUGGCUGCCUCCUAGAAAU GGAA	355
NR1H3- 1657-1721	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGUGGCUGCCUCCUAGAAGAG GAAC	356
NR1H3- 1658-1722	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUGGCUGCCUCCUAGAAGUAG AACA	357

NR1H3- 1659-1723	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGGCUGCCUCCUAGAAGUGAA ACAG	358
NR1H3- 1660-1724	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GGCUGCCUCCUAGAAGUGGAA CAGA	359
NR1H3- 1661-1725	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCUGCCUCCUAGAAGUGGAAC AGAC	360
NR1H3- 1662-1726	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CUGCCUCCUAGAAGUGGAAAA GACU	361
NR1H3- 1663-1727	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGCCUCCUAGAAGUGGAACAG ACUG	362
NR1H3- 1664-1728	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GCCUCCUAGAAGUGGAACAAA CUGA	363
NR1H3- 1665-1729	Искусств енная	25-Мерная смысловая	CCUCCUAGAAGUGGAACAGAC UGAG	364

	последовательность	нить		
NR1H3-1666-1730	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUCCUAGAAGUGGAACAGAAU GAGA	365
NR1H3-1667-1731	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	UCCUAGAAGUGGAACAGACAG AGAA	366
NR1H3-1668-1732	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CCUAGAAGUGGAACAGACUAA GAAG	367
NR1H3-1669-1733	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	CUAGAAGUGGAACAGACUGAG AAGG	368
NR1H3-1671-1735	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	AGAAGUGGAACAGACUGAGAA GGGC	369
NR1H3-1677-1741	Искусственная последовательность	25-Мерная смысловая нить	GGAACAGACUGAGAAGGGCAA ACAU	370

	ть			
NR1H3- 1679-1743	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AACAGACUGAGAAGGGCAAAC AUUC	371
NR1H3- 1680-1744	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACAGACUGAGAAGGGCAAAA UUC	372
NR1H3- 1681-1745	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CAGACUGAGAAGGGCAAACA UCCU	373
NR1H3- 1682-1746	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	AGACUGAGAAGGGCAAACA CCUG	374
NR1H3- 1683-1747	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GACUGAGAAGGGCAAACA CUGG	375
NR1H3- 1684-1748	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	ACUGAGAAGGGCAAACA UGG	376
NR1H3-	Искусств	25-Мерная	CUGAGAAGGGCAAACA UCAU	377

1685-1749	енная последов ательнос ть	смысловая нить	GGGA	
NR1H3- 1686-1750	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGAGAAGGGCAAACAUCAG GGAG	378
NR1H3- 1687-1751	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GAGAAGGGCAAACAUCUAG GAGC	379
NR1H3- 1728-1792	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCCGUGGCAUAAAAGAGAAU CAAA	380
NR1H3- 1729-1793	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CCGUGGCAUAAAAGAGAGAC AAAG	381
NR1H3- 1730-1794	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	CGUGGCAUAAAAGAGAGUAA AAGG	382
NR1H3- 1731-1795	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	GUGGCAUAAAAGAGAGUCA AGGG	383

	ательнос ть			
NR1H3- 1732-1796	Искусств енная последов ательнос ть	25-Мерная смысловая нить	UGGCAUUAAAAGAGAGUCAAA GGGU	384
NR1H3-764- 784-861	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCGGAUCUGUUCUUCUGACAG GACACA	385
NR1H3-766- 786-863	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGGCGUAUCUGUUCUUCUGAC AGGACA	386
NR1H3-789- 809-886	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCUCUUGCCGCUUCAGUUUCU UCAGGC	387
NR1H3-790- 810-887	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCCUCUUGCCGCUUCAGUUUC UUCAGG	388
NR1H3-791- 811-888	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUCCUUUUGCCGCUUCAGUUU CUUCAG	389

NR1H3-792-812-889	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUCCUCUUGCCGCUUCAGUU UCUUCA	390
NR1H3-793-813-890	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCCUCUUCUUGCCGCUUCAGU UUCUUC	391
NR1H3-795-815-892	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUUCCUCCUCUUGCCGCUUCA GUUUCU	392
NR1H3-796-816-893	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGUUCUCCUCUUGCCGCUUC AGUUUC	393
NR1H3-797-817-894	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUGUUUCUCCUCUUGCCGCUU CAGUUU	394
NR1H3-798-818-895	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUGUUCCUCCUCUUGCCGCU UCAGUU	395
NR1H3-799-819-896	Искусственная	27-Мерная антисмысловая нить	GCCUGUUCCUCCUCUUGCCGC UUCAGU	396

	последовательность	овая нить		
NR1H3-802-822-899	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGAGCUUGUUCCUCCUCUUGC CGCUUC	397
NR1H3-803-823-900	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUGAGUCUGUUCCUCCUCUUG CCGCUU	398
NR1H3-804-824-901	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUGAUCCUGUUCCUCCUCU GCCGCU	399
NR1H3-806-826-903	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGCAUUAGCCUGUUCCUCCUC UUGCCG	400
NR1H3-808-828-905	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUGGCUUGAGCCUGUUCCUCC UCUUGC	401
NR1H3-809-829-906	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGUGGUAUGAGCCUGUUCCUC CUCUUG	402

	ть			
NR1H3-810-830-907	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUGUGUCAUGAGCCUGUCCU CCUCUU	403
NR1H3-811-831-908	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAUGUUGCAUGAGCCUGUCC UCCUCU	404
NR1H3-813-833-910	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGGAUUUGGCAUGAGCCUGUU CCUCCU	405
NR1H3-844	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUUUGUGGGGGUGAGGAAGCC CUGGGG	406
NR1H3-895-915-992	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCGACUAGCUUCUCGAUCAUG CCCAGU	407
NR1H3-898-918-995	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCAGCUACGAGCUUCUCGAUC AUGCCC	408
NR1H3-915-	Искусств	27-Мерная	GGUUAUACUGUUGCUGGGCAG	409

935	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	CGACGA	
NR1H3-917- 937	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCGGUACACUGUUGCUGGGC AGCGAC	410
NR1H3-922- 942	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAGCGUCGGUACACUGUUGC UGGGCA	411
NR1H3-924- 944	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGGAGUGCCGGUACACUGUU GCUGGG	412
NR1H3-925- 945	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AAGGAUCGCCGGUACACUGU UGCUGG	413
NR1H3-927- 947	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AAAAGUAGCGCCGGUACACU GUUGCU	414
NR1H3-928- 948	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	GAAAUGAGCGCCGGUACAC UGUUGC	415

	ательнос ть			
NR1H3-929- 949	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGAAAUGGAGCGCCGGUUACA CUGUUG	416
NR1H3-930- 950	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGAAUAGGAGCGCCGGUUAC ACUGUU	417
NR1H3-931- 951	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCAGAU AAGGAGCGCCGGUUA CACUGU	418
NR1H3-932- 952	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUCAGUAAAGGAGCGCCGGUU ACACUG	419
NR1H3-933- 953	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGUCAUAAAAGGAGCGCCGGU UACACU	420
NR1H3-941- 961	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCGAAUCCGGUCAGAAAAGGA GCGCCG	421

NR1H3-944-964	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GACUCUAAGCCGGUCAGAAAA GGAGCG	422
NR1H3-945-965	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGACUUGAAGCCGGUCAGAAA AGGAGC	423
NR1H3-946-966	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUGACUCGAAGCCGGUCAGAA AAGGAG	424
NR1H3-947-967	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CGUGAUUCGAAGCCGGUCAGA AAAGGA	425
NR1H3-949-969	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGCGUUACUCGAAGCCGGUCA GAAAAG	426
NR1H3-951-971	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AAGGCUUGACUCGAAGCCGGU CAGAAA	427
NR1H3-952-972	Искусственная	27-Мерная антисмысловая нить	CAAGGUGUGACUCGAAGCCGG UCAGAA	428

	последовательность	овая нить		
NR1H3-953-973	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCAAGUCGUGACUCGAAGCCG GUCAGA	429
NR1H3-1151-1171	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCGAGUUGUCUCCAGAAGCAU CACCUG	430
NR1H3-1153-1173	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUCCGUGAUGUCUCCAGAAGC AUCACC	431
NR1H3-1154-1174	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUCCUAGAUGUCUCCAGAAG CAUCAC	432
NR1H3-1155-1175	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	ACCUCUGAGAUGUCUCCAGAA GCAUCA	433
NR1H3-1156-1176	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UACCUUCGAGAUGUCUCCAGA AGCAUC	434

	ть			
NR1H3- 1157-1177	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUACCUCCGAGAUGUCUCCAG AAGCAU	435
NR1H3- 1158-1178	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGUACUCCGAGAUGUCUCCA GAAGCA	436
NR1H3- 1159-1179	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UUGUAUCUCCGAGAUGUCUCC AGAAGC	437
NR1H3- 1160-1180	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUUGUCCUCCGAGAUGUCUC CAGAAG	438
NR1H3- 1161-1181	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGUUGUACCUCCGAGAUGUCU CCAGAA	439
NR1H3- 1162-1182	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGGUUUUACCUCCGAGAUGUC UCCAGA	440
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	AGGGUUGUACCUCCGAGAUGU	441

1163-1183	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	CUCCAG	
NR1H3- 1164-1184	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGGGUUGUACCUCCGAGAUG UCUCCA	442
NR1H3- 1165-1185	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCAGGUUUGUACCUCCGAGAU GUCUCC	443
NR1H3- 1166-1186	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCCAGUGUUGUACCUCCGAGA UGUCUC	444
NR1H3- 1167-1187	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCCCAUGGUUGUACCUCCGAG AUGUCU	445
NR1H3- 1169-1189	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACUCCUAGGGUUGUACCUCCG AGAUGU	446
NR1H3- 1170-1190	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	CACUCUCAGGGUUGUACCUCC GAGAUG	447

	ательнос ть			
NR1H3- 1171-1191	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCACUUC CAGGGUUGUACCUC CGAGAU	448
NR1H3- 1173-1193	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCUCAUUC C CAGGGUUGUACC UCCGAG	449
NR1H3- 1175-1195	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACUCUUA CUCC CAGGGUUGUA CCUCCG	450
NR1H3- 1176-1196	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UACUCUC ACUCC CAGGGUUGU ACCUCC	451
NR1H3- 1177-1197	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AUACUUC ACUCC CAGGGUUG UACCUC	452
NR1H3- 1178-1198	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAUACUC UCACUCC CAGGGUU GUACCU	453

NR1H3- 1179-1199	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGAUAUUCUCACUCCCAGGGU UGUACC	454
NR1H3- 1180-1200	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUGAUUCUCUCACUCCCAGGG UUGUAC	455
NR1H3- 1181-1201	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGUGAUACUCUCACUCCCAGG GUUGUA	456
NR1H3- 1182-1202	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGGUGUUACUCUCACUCCCAG GGUUGU	457
NR1H3- 1183-1203	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AAGGUUAUACUCUCACUCCCA GGGUUG	458
NR1H3- 1184-1204	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAAGGUGAUACUCUCACUCCC AGGGUU	459
NR1H3- 1185-1205	Искусств енная	27-Мерная антисмысл	GGAAGUUGAUACUCUCACUCC CAGGGU	460

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1186-1206	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGGAAUGUGAUACUCUCACUC CCAGGG	461
NR1H3-1187-1207	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAGGAUGGUGAUACUCUCACU CCCAGG	462
NR1H3-1188-1208	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGAGGUAGGUGAUACUCUCAC UCCCAG	463
NR1H3-1190-1210	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUUGAUGAAGGUGAUACUCUC ACUCCC	464
NR1H3-1191-1211	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUUGUGGAAGGUGAUACUCU CACUCC	465
NR1H3-1192-1212	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCCUUUAGGAAGGUGAUACUC UCACUC	466

	ть			
NR1H3- 1193-1213	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AUCCUUGAGGAAGGUGAUACU CUCACU	467
NR1H3- 1194-1214	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AAUCCUUGAGGAAGGUGAUAC UCUCAC	468
NR1H3- 1196-1216	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAAAUUCUUGAGGAAGGUGA UACUCUC	469
NR1H3- 1197-1217	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGAAAUCCUUGAGGAAGGUGA UACUCU	470
NR1H3- 1198-1218	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUGAAUCCUUGAGGAAGGUG AUACUC	471
NR1H3- 1199-1219	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACUGAUUCCUUGAGGAAGGU GAUACU	472
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	AACUGUAAUCCUUGAGGAAGG	473

1200-1220	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	UGAUAC	
NR1H3- 1203-1223	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UAUAAUUGAAAUCCUUGAGGA AGGUGA	474
NR1H3- 1204-1224	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UUAUAUCUGAAAUCCUUGAGG AAGGUG	475
NR1H3- 1207-1227	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CGGUUUUAACUGAAAUCCUUG AGGAAG	476
NR1H3- 1211-1231	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UUCCCUGUUAUAACUGAAAUC CUUGAG	477
NR1H3- 1212-1232	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUUCCUGGUUAUAACUGAAAU CCUUGA	478
NR1H3- 1213-1233	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	UCUUCUCGGUUAUAACUGAAA UCCUUG	479

	ательнос ть			
NR1H3- 1214-1234	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUCUUUCCGGUUAUAACUGAA AUCCUU	480
NR1H3- 1215-1235	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGUCUUCCCGGUUAUAACUGA AAUCCU	481
NR1H3- 1216-1236	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AAGUCUUCCCGGUUAUAACUG AAAUCC	482
NR1H3- 1217-1237	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AAAGUUUCCCGGUUAUAACU GAAAUC	483
NR1H3- 1218-1238	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAAAGUCUUCCCGGUUAUAAC UGAAAU	484
NR1H3- 1219-1239	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCAAUUCUCCCGGUUAUAA CUGAAA	485

NR1H3- 1220-1240	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGCAAUGUCUCCCCGGUUAUA ACUGAA	486
NR1H3- 1222-1242	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UUGGCUAAGUCUCCCCGGUUA UAACUG	487
NR1H3- 1223-1243	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UUUGGUAAGUCUCCCCGGUU AUAACU	488
NR1H3- 1224-1244	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUUUGUCAAGUCUCCCCGGU UAUAAC	489
NR1H3- 1225-1245	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCUUUUGCAAAGUCUCCCCGG UUAUAA	490
NR1H3- 1226-1246	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGC UUUGGCAAAGUCUCCCCG GUUAUA	491
NR1H3- 1227-1247	Искусств енная	27-Мерная антисмысл	CUGCUUUGGCAAAGUCUCCC GGUUAU	492

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1228-1248	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUGCUUUGGCAAAGUCUCC CGGUUA	493
NR1H3-1229-1249	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCCUGUUUUGGCAAAGUCUUC CCGGUU	494
NR1H3-1232-1252	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAGCCUUGCUUUGGCAAAGUC UUCCCG	495
NR1H3-1233-1253	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCAGCUCUGCUUUGGCAAAGU CUUCCC	496
NR1H3-1234-1254	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGCAGUCCUGCUUUGGCAAAG UCUCC	497
NR1H3-1235-1255	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUGCAUCCCUGCUUUGGCAA GUCUUC	498

	ть			
NR1H3-1236-1256	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUUGCUGCCCUGCUUUGGCAA AGUCUU	499
NR1H3-1237-1257	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	ACUUGUAGCCCUGCUUUGGCA AAGUCU	500
NR1H3-1238-1258	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CACUUUCAGCCCUGCUUUGGC AAAGUC	501
NR1H3-1241-1261	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUGCAUUUGCAGCCCUGCUUU GGCAA	502
NR1H3-1242-1262	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUCCUCUUGCAGCCCUGCUU UGGCAA	503
NR1H3-1243-1263	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AAUUCUACUUGCAGCCCUGCU UUGGCA	504
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	GAAUUUCACUUGCAGCCCUGC	505

1244-1264	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	UUUGGC	
NR1H3- 1245-1265	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGAAUUCCACUUGCAGCCCUG CUUUGG	506
NR1H3- 1246-1266	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AUGAAUUCCACUUGCAGCCCU GCUUUG	507
NR1H3- 1247-1267	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAUGAUUCCACUUGCAGCCC UGCUUU	508
NR1H3- 1248-1268	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGAUGUAUUCCACUUGCAGCC CUGCUU	509
NR1H3- 1250-1270	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUUGAUGAAUUCCACUUGCAG CCCUGC	510
NR1H3- 1251-1271	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	GGUUGUUGAAUUCCACUUGCA GCCUG	511

	ательнос ть			
NR1H3- 1252-1272	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGGUUUAUGAAUCCACUUGC AGCCCU	512
NR1H3- 1253-1273	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGGUUGAUGAAUCCACUUG CAGCCC	513
NR1H3- 1256-1276	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAUGGUGUUGAUGAAUCCAC UUGCAG	514
NR1H3- 1258-1278	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AAGAUUGGGUUGAUGAAUCC ACUUGC	515
NR1H3- 1259-1279	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAAGAUGGGGUUGAUGAAU CCACUUG	516
NR1H3- 1261-1281	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCGAAUAUGGGGUUGAUGAA UCCACU	517

NR1H3-1262-1282	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUCGAUGAUGGGGUUGAUGAAUCCAC	518
NR1H3-1265-1285	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAACUUGAAGAUGGGGUUGAUGAAUUC	519
NR1H3-1266-1286	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGAACUCGAAGAUGGGGUUGAUGAAU	520
NR1H3-1267-1287	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAGAAUUCGAAGAUGGGGUUGAUGAAU	521
NR1H3-1268-1288	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGAGAUUCUGAAGAUGGGGUUGAUGAA	522
NR1H3-1269-1289	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGGAGUACUCGAAGAUGGGGUUGAUGA	523
NR1H3-1270-1290	Искусственная	27-Мерная антисмысловая нить	CUGGAUAACUCGAAGAUGGGGUUGAUG	524

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1271-1291	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUGGUGAACUCGAAGAUGGG GUUGAU	525
NR1H3-1272-1292	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCCUGUAGAACUCGAAGAUGG GGUUGA	526
NR1H3-1273-1293	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCCCUUGAGAACUCGAAGAUG GGGUUG	527
NR1H3-1275-1295	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGGCCUUGGAGAACUCGAAGA UGGGGU	528
NR1H3-1276-1296	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUGGCUCUGGAGAACUCGAAG AUGGGG	529
NR1H3-1277-1297	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUGGUCCUGGAGAACUCGAA GAUGGG	530

	ть			
NR1H3-1278-1298	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCAUGUCCCUGGAGAACUCGAAGAUGG	531
NR1H3-1279-1299	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUCAUUGCCCUGGAGAACUCGAAGAUG	532
NR1H3-1280-1300	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUUCAUGGCCCUUGGAGAACUCGAAGAU	533
NR1H3-1281-1301	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUUCUUGGCCCUUGGAGAACUCGAAGA	534
NR1H3-1282-1302	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCAUUUAUGGCCCUUGGAGAACUCGAAG	535
NR1H3-1283-1303	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUCAUUCAUGGCCCUUGGAGAACUCGAA	536
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	GCUCAUUCAUGGCCCUUGGAGA	537

1284-1304	енная последовательность	антисмысловая нить	ACUCGA	
NR1H3- 1285-1305	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGCUCUUUCAUGGCCUGGAG AACUCG	538
NR1H3- 1286-1306	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAGCUUAUUCAUGGCCUGGA GAACUC	539
NR1H3- 1288-1308	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGCAGUUCAUUCAUGGCCUG GAGAAC	540
NR1H3- 1289-1309	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUGCAUCUCAUUCAUGGCCU GGAGAA	541
NR1H3- 1290-1310	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUUGCUGCUCAUUCAUGGCC UGGAGA	542
NR1H3- 1291-1311	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGUUGUAGCUCAUUCAUGGCC CUGGAG	543

	ательнос ть			
NR1H3- 1292-1312	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAGUUUCAGCUCAUUCAUGGC CCUGGA	544
NR1H3- 1293-1313	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGAGUUGCAGCUCAUUCAUGG CCCUGG	545
NR1H3- 1294-1314	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UUGAGUUGCAGCUCAUUCAUG GCCUG	546
NR1H3- 1295-1315	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AUUGAUUUGCAGCUCAUUCAU GGCCCU	547
NR1H3- 1296-1316	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAUUGUGUUGCAGCUCAUUCA UGGCC	548
NR1H3- 1297-1317	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCAUUUAGUUGCAGCUCAUUC AUGGCC	549

NR1H3- 1338-1358	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGAGUAGAUGCUGAUAGCAA UGAGCA	550
NR1H3- 1339-1359	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCAGAUAGAUGCUGAUAGCA AUGAGC	551
NR1H3- 1340-1360	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGCAGUGAAGAUGCUGAUAGC AAUGAG	552
NR1H3- 1341-1361	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUGCAUAGAAGAUGCUGAUAG CAAUGA	553
NR1H3- 1342-1362	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCUGCUGAGAAGAUGCUGAUA GCAAUG	554
NR1H3- 1343-1363	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUCUGUAGAGAAGAUGCUGAU AGCAAU	555
NR1H3- 1344-1364	Искусств енная	27-Мерная антисмысл	GGUCUUCAGAGAAGAUGCUGA UAGCAA	556

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1345-1365	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CGGUCUGCAGAGAAGAUGCUG AUAGCA	557
NR1H3-1346-1366	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCGGUUUGCAGAGAAGAUGC GAUAGC	558
NR1H3-1347-1367	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCCGGUCUGCAGAGAAGAUGC UGAUAG	559
NR1H3-1377-1443	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCUCUUCUGGAGCUGGUCCU GCACGU	560
NR1H3-1379-1445	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUCUUUACUGGAGCUGGUC CUGCAC	561
NR1H3-1383-1449	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCAGCUUCUCUACUGGAGCU GGUCCU	562

	ть			
NR1H3-1384-1450	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGCAGUCUCUCUACCUGGAGC UGGUCC	563
NR1H3-1385-1451	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUGCAUCCUCUCUACCUGGAG CUGGUC	564
NR1H3-1387-1453	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGCUGUAGCCUCUCUACCUGG AGCUGG	565
NR1H3-1388-1454	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUGCUUCAGCCUCUCUACCUG GAGCUG	566
NR1H3-1391-1457	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGUGUUCUGCAGCCUCUCUAC CUGGAG	567
NR1H3-1393-1459	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UAUGUUUGCUGCAGCCUCUCU ACCUGG	568
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	AUAUGUGUGCUGCAGCCUCUC	569

1394-1460	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	UACCUG	
NR1H3- 1395-1461	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAUAUUUGUGCUGCAGCCUCU CUACCU	570
NR1H3- 1396-1462	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACAUAUGUGCUGCAGCCUC UCUACC	571
NR1H3- 1397-1463	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CACAUUUGUGCUGCAGCCU CUCUAC	572
NR1H3- 1398-1464	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCACAUAUGUGCUGCAGCC UCUCUA	573
NR1H3- 1399-1465	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCCACUUAUGUGCUGCAGC CUCUCU	574
NR1H3- 1400-1466	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	UCCAUAUAUGUGCUGCAG CCUCUC	575

	ательнос ть			
NR1H3- 1401-1467	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUUCCUCAUAUGUGUGCUGCA GCCUCU	576
NR1H3- 1402-1468	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCUUCUACAUAUGUGUGCUGC AGCCUC	577
NR1H3- 1403-1469	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGCUUUCACAUAUGUGUGCUG CAGCCU	578
NR1H3- 1404-1470	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGGCUUCCACAUAUGUGUGCU GCAGCC	579
NR1H3- 1406-1472	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGGGUUUCCACAUAUGUGUG CUGCAG	580
NR1H3- 1407-1473	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCAGGUCUCCACAUAUGUGU GCUGCA	581

NR1H3-1408-1474	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGCAGUGCUUCCACAUAUGUG UGCUGC	582
NR1H3-1410-1476	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUGCUGGGCUUCCACAUAUG UGUGCU	583
NR1H3-1411-1477	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCAUGUAGGGCUUCCACAUAU GUGUGC	584
NR1H3-1412-1478	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGCAUUCAGGGCUUCCACAUA UGUGUG	585
NR1H3-1413-1479	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGGCAUGCAGGGCUUCCACAUA AUGUGU	586
NR1H3-1414-1480	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UAGGCUUGCAGGGCUUCCACA UAUGUG	587
NR1H3-1415-1481	Искусственная	27-Мерная антисмысловая нить	GUAGGUAUGCAGGGCUUCCACA AUAUGU	588

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1416-1482	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CGUAGUCAUGCAGGGCUUCCA CAUAUG	589
NR1H3-1417-1483	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	ACGUAUGCAUGCAGGGCUUCC ACAUAU	590
NR1H3-1418-1484	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GACGUUGGCAUGCAGGGCUUC CACAUA	591
NR1H3-1419-1485	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGACGUAGGCAUGCAGGGCUU CCACAU	592
NR1H3-1420-1486	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAGACUUAGGCAUGCAGGGCU UCCACA	593
NR1H3-1421-1487	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGAGAUGUAGGCAUGCAGGGC UCCAC	594

	ть			
NR1H3-1422-1488	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGGAGUCGUAGGCAUGCAGGGCUUCCA	595
NR1H3-1423-1489	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUGGAUACGUAGGCAUGCAGGGCUUCC	596
NR1H3-1424-1490	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAUGGUGACGUAGGCAUGCAGGGCUUC	597
NR1H3-1425-1491	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGAUGUAGACGUAGGCAUGCAGGGCUU	598
NR1H3-1426-1492	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGGAUUGAGACGUAGGCAUGCAGGGCU	599
NR1H3-1427-1493	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUGGAUGGAGACGUAGGCAUGCAGGGC	600
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	GGUGGUUGGAGACGUAGGCAU	601

1428-1494	енная последовательность	антисмысловая нить	GCAGGG	
NR1H3- 1429-1495	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGGUGUAUGGAGACGUAGGCA UGCAGG	602
NR1H3- 1430-1496	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUGGUUGAUGGAGACGUAGGC AUGCAG	603
NR1H3- 1431-1497	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAUGGUGGAUGGAGACGUAG GCAUGCA	604
NR1H3- 1432-1498	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGAUGUUGGAUGGAGACGUA GGCAUGC	605
NR1H3- 1433-1499	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGGAUUGUGGAUGGAGACGU AGGCAUG	606
NR1H3- 1434-1500	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGGGAUGGUGGAUGGAGACG UAGGCAU	607

	ательнос ть			
NR1H3- 1435-1501	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGGGGUUGGUGGAUGGAGAC GUAGGCA	608
NR1H3- 1436-1502	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AUGGGUAUGGUGGAUGGAGA CGUAGGC	609
NR1H3- 1437-1503	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAUGGUGAUGGUGGAUGGAG ACGUAGG	610
NR1H3- 1438-1504	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCAUGUGGAUGGUGGAUGGA GACGUAG	611
NR1H3- 1439-1505	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUCAUUGGGAUGGUGGAUGG AGACGUA	612
NR1H3- 1440-1506	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGUCAUGGGGAUGGUGGAUG GAGACGU	613

NR1H3- 1442-1508	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCGGUUAUGGGGAUGGUGGA UGGAGAC	614
NR1H3- 1443-1509	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUCGGUCAUGGGGAUGGUGGA UGGAGA	615
NR1H3- 1444-1510	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGUCGUUCAUGGGGAUGGUGG AUGGAG	616
NR1H3- 1445-1511	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGUCUGUCAUGGGGAUGGUG GAUGGA	617
NR1H3- 1446-1512	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCAGUUGGUCAUGGGGAUGGU GGAUGG	618
NR1H3- 1447-1513	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AUCAGUCGGUCAUGGGGAUGG UGGAUG	619
NR1H3- 1448-1514	Искусств енная	27-Мерная антисмысл	CAUCAUCGGUCAUGGGGAUG GUGGAU	620

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1449-1515	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	ACAUCUGUCGGUCAUGGGGAUGGUGGA	621
NR1H3-1450-1516	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AACAUUAGUCGGUCAUGGGGAUGGUGG	622
NR1H3-1451-1517	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAACAUCAGUCGGUCAUGGGGAUGGUG	623
NR1H3-1452-1518	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGAACUUCAGUCGGUCAUGGGGAUGGU	624
NR1H3-1453-1519	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGGAUAUCAGUCGGUCAUGGGGAUGG	625
NR1H3-1454-1520	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGGGAUCAUCAGUCGGUCAUGGGGAUG	626

	ть			
NR1H3-1455-1521	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUGGGUACAUCAGUCGGUCAU GGGGAU	627
NR1H3-1456-1522	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CGUGGUAACAUCAGUCGGUCA UGGGGA	628
NR1H3-1457-1523	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCGUGUGAACAUCAGUCGGUC AUGGGG	629
NR1H3-1459-1525	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUCCGUGGGAACAUCAGUCGG UCAUGG	630
NR1H3-1460-1526	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUCCUUGGGAACAUCAGUCG GUCAUG	631
NR1H3-1461-1527	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCAUCUGUGGGAACAUCAGUC GGUCAU	632
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	AGCAUUCGUGGGAACAUCAGU	633

1462-1528	енная последовательность	антисмысловая нить	CGGUCA	
NR1H3- 1463-1529	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UAGCAUCCGUGGGAACAUCAG UCGGUC	634
NR1H3- 1465-1531	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUUAGUAUCCGUGGGAACAUC AGUCGG	635
NR1H3- 1466-1532	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUUAUCAUCCGUGGGAACAUC CAGUCG	636
NR1H3- 1468-1534	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUCAUUAGCAUCCGUGGGAACAUC AUCAGU	637
NR1H3- 1469-1535	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUUCAUUAGCAUCCGUGGGAACAUC CAUCAG	638
NR1H3- 1471-1537	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGUUUUUUUAGCAUCCGUGGGAACAUC	639

	ательнос ть			
NR1H3- 1472-1538	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGUUUCAUUAGCAUCCGUGG GAACAU	640
NR1H3- 1473-1539	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCAGUUUCAUUAGCAUCCGUG GGAACA	641
NR1H3- 1474-1540	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACCAGUUUCAUUAGCAUCCGU GGGAAC	642
NR1H3- 1475-1541	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CACCAUUUCAUUAGCAUCCG UGGGAA	643
NR1H3- 1476-1542	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCACCUGUUUCAUUAGCAUCC GUGGGA	644
NR1H3- 1477-1543	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUCACUAGUUUCAUUAGCAUC CGUGGG	645

NR1H3-1478-1544	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCUCAUCAGUUUCAUUAGCAU CCGUGG	646
NR1H3-1479-1545	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGCUCUCCAGUUUCAUUAGCA UCCGUG	647
NR1H3-1480-1546	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGGCUUACCAGUUUCAUUAGC AUCCGU	648
NR1H3-1481-1547	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GAGGCUCACCAGUUUCAUUAG CAUCCG	649
NR1H3-1483-1549	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CGGAGUCUCACCAGUUUCAUU AGCAUC	650
NR1H3-1484-1550	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCGGAUGCUCACCAGUUUCAU UAGCAU	651
NR1H3-1485-1551	Искусственная	27-Мерная антисмысловая нить	UCCGGUGGCUCACCAGUUUCA UUAGCA	652

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1486-1552	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUCCGUAGGCUCACCAGUUUC AUUAGC	653
NR1H3-1487-1553	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGUCCUGAGGCUCACCAGUUU CAUUAG	654
NR1H3-1488-1554	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGGUCUGGAGGCUCACCAGUU UCAUUA	655
NR1H3-1489-1555	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGGGUUCGGAGGCUCACCAGU UUCAUU	656
NR1H3-1491-1557	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCAGGUUCCGGAGGCUCACCA GUUUCA	657
NR1H3-1492-1558	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUCAGUGUCCGGAGGCUCACC AGUUUC	658

	ть			
NR1H3-1494-1560	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGCUCUGGGUCCGGAGGCUCA CCAGUU	659
NR1H3-1505-1571	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGAGUUGACGCUGCUCAGGGU CCGGAG	660
NR1H3-1507-1573	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCUGAUUGGACGCUGCUCAGG GUCCGG	661
NR1H3-1508-1574	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUCUGUGUGGACGCUGCUCAG GGUCCG	662
NR1H3-1509-1575	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCUCUUAGUGGACGCUGCUC GGGUCC	663
NR1H3-1510-1576	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGCUCUGAGUGGACGCUGCUC AGGGUC	664
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	UUGC UUAGAGUGGACGCUGCUCU	665

1511-1577	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	CAGGGU	
NR1H3- 1512-1578	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUUGCUCUGAGUGGACGCUGC UCAGGG	666
NR1H3- 1513-1579	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACUUGUUCUGAGUGGACGCUG CUCAGG	667
NR1H3- 1514-1580	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CACUUUCUCUGAGUGGACGCU GCUCAG	668
NR1H3- 1515-1581	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACACUUGCUCUGAGUGGACGC UGCUCA	669
NR1H3- 1516-1582	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AACACUUGCUCUGAGUGGACG CUGCUC	670
NR1H3- 1517-1583	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	AAACAUUUGCUCUGAGUGGAC GCUCU	671

	ательнос ть			
NR1H3- 1518-1584	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAAACUCUUGCUCUGAGUGGA CGCUGC	672
NR1H3- 1519-1585	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCAAUACUUGCUCUGAGUGG ACGCUG	673
NR1H3- 1520-1586	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGCAAUCACUUGCUCUGAGUG GACGCU	674
NR1H3- 1521-1587	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUGCAUACACUUGCUCUGAGU GGACGC	675
NR1H3- 1522-1588	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGUGCUAACACUUGCUCUGAG UGGACG	676
NR1H3- 1523-1589	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGUGUAAACACUUGCUCUGA GUGGAC	677

NR1H3- 1525-1591	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CGCAGUGCAAACACUUGCUCU GAGUGG	678
NR1H3- 1526-1592	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACGCAUUGCAAACACUUGCUC UGAGUG	679
NR1H3- 1527-1593	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GACGCUGUGCAAACACUUGC CUGAGU	680
NR1H3- 1528-1594	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGACGUAGUGCAAACACUUGC UCUGAG	681
NR1H3- 1529-1595	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGACUCAGUGCAAACACUUG CUCUGA	682
NR1H3- 1530-1596	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCAGAUGCAGUGCAAACACUU GCUCUG	683
NR1H3- 1531-1597	Искусств енная	27-Мерная антисмысл	UGCAGUCGCAGUGCAAACACU UGCUCU	684

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1532-1598	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUGCAUACGCAGUGCAAACAC UUGCUC	685
NR1H3-1533-1599	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUGCUGACGCAGUGCAAACA CUUGCU	686
NR1H3-1534-1600	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCCUGUAGACGCAGUGCAAAC ACUUGC	687
NR1H3-1535-1601	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUCCUUCAGACGCAGUGCAAAA CACUUG	688
NR1H3-1536-1602	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGUCCUGCAGACGCAGUGCAA ACACUU	689
NR1H3-1537-1603	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUGUCUUGCAGACGCAGUGCA AACACU	690

	ть			
NR1H3-1538-1604	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUUGUUCUGCAGACGCAGUGC AAACAC	691
NR1H3-1539-1605	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUUUGUCCUGCAGACGCAGUG CAAACA	692
NR1H3-1540-1606	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUUUUUUCCUGCAGACGCAGU GCAAAC	693
NR1H3-1541-1607	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUUUUUGUCCUGCAGACGCAG UGCAAA	694
NR1H3-1542-1608	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCUUUUUGUCCUGCAGACGCA GUGCAA	695
NR1H3-1543-1609	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AGCUUUUUGUCCUGCAGACGC AGUGCA	696
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	GAGCUUUUUGUCCUGCAGACG	697

1544-1610	енная последовательность	антисмысловая нить	CAGUGC	
NR1H3- 1545-1611	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGAGCUUUUUGUCCUGCAGAC GCAGUG	698
NR1H3- 1546-1612	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGGAGUUUUUUGUCCUGCAGAC CGCAGU	699
NR1H3- 1547-1613	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UGGGAUCUUUUUGUCCUGCAGAC ACGCAG	700
NR1H3- 1548-1614	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUGGGUGCUUUUUGUCCUGCAGAC GACGCA	701
NR1H3- 1549-1615	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GGUGGUAGCUUUUUGUCCUGCAGAC AGACGC	702
NR1H3- 1550-1616	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CGGUGUGAGCUUUUUGUCCUGCAGAC CAGACG	703

	ательнос ть			
NR1H3- 1551-1617	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCGGUUGGAGCUUUUUGUCCU GCAGAC	704
NR1H3- 1553-1619	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGCGUUGGGAGCUUUUUGUC CUGCAG	705
NR1H3- 1554-1620	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCAGCUGUGGGAGCUUUUUGU CCUGCA	706
NR1H3- 1555-1621	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGCAGUGGGUGGGAGCUUUUUG UCCUGC	707
NR1H3- 1556-1622	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAGCAUCGGUGGGAGCUUUUU GUCCUG	708
NR1H3- 1558-1624	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAGAGUAGCGGUGGGAGCUUU UUGUCC	709

NR1H3- 1559-1625	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGAGAU CAGCGGUGGGAGCUU UUUGUC	710
NR1H3- 1560-1626	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGAGUGCAGCGGUGGGAGCU UUUUGU	711
NR1H3- 1561-1627	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCAGAUAGCAGCGGUGGGAGC UUUUUG	712
NR1H3- 1562-1628	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUCAGUGAGCAGCGGUGGGAG CUUUUU	713
NR1H3- 1563-1629	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCUCAUAGAGCAGCGGUGGGA GCUUUU	714
NR1H3- 1564-1630	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AUCUCUGAGAGCAGCGGUGGG AGCUUU	715
NR1H3- 1565-1631	Искусств енная	27-Мерная антисмысл	GAUCUUAGAGAGCAGCGGUGG GAGCUU	716

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1567-1633	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAGAUUUCAGAGAGCAGCGGUGGGAGC	717
NR1H3-1569-1635	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCCAGUUCUCAGAGAGCAGCGGUGGGA	718
NR1H3-1570-1636	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCCCAUAUCUCAGAGAGCAGCGGUGGG	719
NR1H3-1572-1638	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUCCUAGAUCUCAGAGAGCAGCGGUG	720
NR1H3-1573-1639	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	ACAUCUCAGAUCUCAGAGAGCAGCGGUG	721
NR1H3-1574-1640	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CACAUUCCAGAUCUCAGAGAGCAGCGG	722

	ть			
NR1H3-1577-1643	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GUGCAUAUCCCAGAUUCUCAGAGAGCAG	723
NR1H3-1579-1645	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCGUGUACAUCCCAGAUUCAGAGAGC	724
NR1H3-1580-1646	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUCGUUCACAUCCCAGAUUCAGAGAG	725
NR1H3-1581-1647	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUUCGUGCACAUCCCAGAUUCAGAGAG	726
NR1H3-1582-1648	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CAUUCUUGCACAUCCCAGAUUCAGAG	727
NR1H3-1583-1649	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCAUUUGUGCACAUCCCAGAUUCUCAGAG	728
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	GUCAUUCGUGCACAUCCCAGA	729

1584-1650	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	UCUCAG	
NR1H3- 1585-1651	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGUCAUUCGUGCACAUCCCAG AUCUCA	730
NR1H3- 1586-1652	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGUCUUUCGUGCACAUCCCA GAUCUC	731
NR1H3- 1587-1653	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACAGUUAUUCGUGCACAUCCC AGAUCU	732
NR1H3- 1588-1654	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AACAGUCAUUCGUGCACAUCC CAGAUC	733
NR1H3- 1589-1655	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAACAUUCAUUCGUGCACAUC CCAGAU	734
NR1H3- 1590-1656	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	AGAACUGUCAUUCGUGCACAU CCCAGA	735

	ательнос ть			
NR1H3- 1591-1657	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGAAUAGUCAUUCGUGCACA UCCCAG	736
NR1H3- 1592-1658	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACAGAUCAGUCAUUCGUGCAC AUCCCA	737
NR1H3- 1593-1659	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GACAGUACAGUCAUUCGUGCA CAUCCC	738
NR1H3- 1656-1720	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCCAUUUCUAGGAGGCAGCC ACCAGG	739
NR1H3- 1657-1721	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUUCCUCUUCUAGGAGGCAGC CACCAG	740
NR1H3- 1658-1722	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UGUUCUACUUCUAGGAGGCAG CCACCA	741

NR1H3- 1659-1723	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUGUUUCACUUCUAGGAGGCA GCCACC	742
NR1H3- 1660-1724	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCUGUUCCACUUCUAGGAGGC AGCCAC	743
NR1H3- 1661-1725	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GUCUGUUCCACUUCUAGGAGG CAGCCA	744
NR1H3- 1662-1726	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGUCUUUCCACUUCUAGGAG GCAGCC	745
NR1H3- 1663-1727	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGUCUGUUCCACUUCUAGGA GGCAGC	746
NR1H3- 1664-1728	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UCAGUUUGUUCCACUUCUAGG AGGCAG	747
NR1H3- 1665-1729	Искусств енная	27-Мерная антисмысл	CUCAGUCUGUUCCACUUCUAG GAGGCA	748

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1666-1730	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UCUCAUUCUGUCCACUUCUAGGAGGC	749
NR1H3-1667-1731	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	UUCUCUGUCUGUCCACUUCUAGGAGG	750
NR1H3-1668-1732	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CUUCUUAGUCUGUCCACUUCUAGGAG	751
NR1H3-1669-1733	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	CCUUCUCAGUCUGUCCACUUCUAGGA	752
NR1H3-1671-1735	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	GCCCUUCUCAGUCUGUCCACUUCUAG	753
NR1H3-1677-1741	Искусственная последовательность	27-Мерная антисмысловая нить	AUGUUUGCCCUUCUCAGUCUGUCCAC	754

	ть			
NR1H3- 1679-1743	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GAAUGUUUGCCCUUCUCAGUC UGUUCC	755
NR1H3- 1680-1744	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GGAAUUUUUGCCCUUCUCAGU CUGUUC	756
NR1H3- 1681-1745	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	AGGAAUGUUUGCCCUUCUCAG UCUGUU	757
NR1H3- 1682-1746	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CAGGAUUGUUUGCCCUUCUCA GUCUGU	758
NR1H3- 1683-1747	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCAGGUAUGUUUGCCCUUCUC AGUCUG	759
NR1H3- 1684-1748	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCCAGUAAUGUUUGCCCUUCU CAGUCU	760
NR1H3-	Искусств	27-Мерная	UCCCAUGAAUGUUUGCCCUUC	761

1685-1749	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	UCAGUC	
NR1H3- 1686-1750	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUCCCUGGAAUGUUUGCCCUU CUCAGU	762
NR1H3- 1687-1751	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	GCUCCUAGGAAUGUUUGCCCU UCUCAG	763
NR1H3- 1728-1792	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	UUUGAUUCUCUUUUAUGCCA CGGGAG	764
NR1H3- 1729-1793	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CUUUGUCUCUCUUUUAUGCC ACGGGA	765
NR1H3- 1730-1794	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	CCUUUACUCUCUUUUAUGC CACGGG	766
NR1H3- 1731-1795	Искусств енная последов	27-Мерная антисмысл овая нить	CCCUUUGACUCUCUUUUAUG CCACGG	767

	ательнос ть			
NR1H3- 1732-1796	Искусств енная последов ательнос ть	27-Мерная антисмысл овая нить	ACCCUUUGACUCUCUUUAAU GCCACG	768
NR1H3-763- 783-860	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GUGUCCUGUCAGAAGAACAAG CAGCCGAAAGGCUGC	769
NR1H3-765- 785-862	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GUCCUGUCAGAAGAACAAGAAG CAGCCGAAAGGCUGC	770
NR1H3-767- 787-864	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CCUGUCAGAAGAACAAGAUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	771
NR1H3-768- 788-865	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CUGUCAGAAGAACAAGAUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	772
NR1H3-769- 789-866	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UGUCAGAAGAACAAGAUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	773

NR1H3-794-814-891	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GAAACUGAAGCGGCAAGAGAG CAGCCGAAAGGCUGC	774
NR1H3-1152-1172-1249	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GUGAUGCUUCUGGAGACAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	775
NR1H3-1189-1209-1286	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GGAGUGAGAGUAUCACCUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	776
NR1H3-1195-1215-1292	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AGAGUAUCACCUUCCUCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	777
NR1H3-1200-1220-1297	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AUCACCUUCCUCAAGGAUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	778
NR1H3-1201-1221-1298	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UCACCUUCCUCAAGGAUUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	779
NR1H3-1202-1222-	Искусственная	36-Мерная смысловая	CACCUUCCUCAAGGAUUUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	780

1299	последовательность	нить		
NR1H3-1203-1223-1300	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	ACCUUCCUCAAGGAUUUCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	781
NR1H3-1204-1224-1301	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CCUUCCUCAAGGAUUUCAGAG CAGCCGAAAGGCUGC	782
NR1H3-1205-1225-1302	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CUUCCUCAAGGAUUUCAGUAG CAGCCGAAAGGCUGC	783
NR1H3-1206-1226-1303	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UUCCUCAAGGAUUUCAGUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	784
NR1H3-1208-1228-1305	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CCUCAAGGAUUUCAGUUAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	785
NR1H3-1209-1229-1306	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CUCAAGGAUUUCAGUUAUAAG CAGCCGAAAGGCUGC	786

	ть			
NR1H3- 1210-1230- 1307	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UCAAGGAUUUCAGUUAUAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	787
NR1H3- 1211-1231- 1308	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CAAGGAUUUCAGUUAUAACAG CAGCCGAAAGGCUGC	788
NR1H3- 1212-1232- 1309	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AAGGAUUUCAGUUAUAACCAG CAGCCGAAAGGCUGC	789
NR1H3- 1213-1233- 1310	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AGGAUUUCAGUUAUAACCGAG CAGCCGAAAGGCUGC	790
NR1H3- 1214-1234- 1311	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GGAUUUCAGUUAUAACCGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	791
NR1H3- 1221-1241- 1318	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AGUUAUAACCGGGAAGACUAG CAGCCGAAAGGCUGC	792
NR1H3-	Искусств	36-Мерная	CAGGGCUGCAAGUGGAAUUAG	793

1249-1269-1346	енная последовательность	смысловая нить	CAGCCGAAAGGCUGC	
NR1H3-1254-1274-1351	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CUGCAAGUGGAAUUCAUCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	794
NR1H3-1255-1275-1352	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UGCAAGUGGAAUUCAUCAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	795
NR1H3-1256-1276-1353	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GCAAGUGGAAUUCAUCAACAG CAGCCGAAAGGCUGC	796
NR1H3-1257-1277-1354	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CAAGUGGAAUUCAUCAACCAG CAGCCGAAAGGCUGC	797
NR1H3-1260-1280-1357	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GUGGAAUUCAUCAACCCCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	798
NR1H3-1261-1281-1358	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UGGAAUUCAUCAACCCCAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	799

	ательнос ть			
NR1H3- 1263-1283- 1360	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GAAUUCAUCAACCCCAUCUAG CAGCCGAAAGGCUGC	800
NR1H3- 1264-1284- 1361	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AAUUCAUCAACCCCAUCUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	801
NR1H3- 1405-1471- 1502	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UGCAGCACACAUAUGUGGAAG CAGCCGAAAGGCUGC	802
NR1H3- 1409-1475- 1506	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GCACACAUAUGUGGAAGCCAG CAGCCGAAAGGCUGC	803
NR1H3- 1458-1524- 1555	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CAUGACCGACUGAUGUCCAG CAGCCGAAAGGCUGC	804
NR1H3- 1464-1530- 1561	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CGACUGAUGUCCCACGGAAG CAGCCGAAAGGCUGC	805

NR1H3- 1465-1531- 1562	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GACUGAUGUUCCCACGGAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	806
NR1H3- 1467-1533- 1564	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CUGAUGUUCCCACGGGAUGCAG CAGCCGAAAGGCUGC	807
NR1H3- 1469-1535- 1566	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GAUGUUCCCACGGGAUGCUAAG CAGCCGAAAGGCUGC	808
NR1H3- 1470-1536- 1567	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AUGUUCCCACGGGAUGCUIAAG CAGCCGAAAGGCUGC	809
NR1H3- 1480-1546- 1577	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GGAUGCUIAUGAAACUGGUAG CAGCCGAAAGGCUGC	810
NR1H3- 1482-1548- 1579	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AUGCUIAUGAAACUGGUGAAG CAGCCGAAAGGCUGC	811
NR1H3- 1524-1590-	Искусств енная	36-Мерная смысловая	CACUCAGAGCAAGUGUUUGAG CAGCCGAAAGGCUGC	812

1621	последовательность	нить		
NR1H3-1594-1660-1691	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AUGUGCACGAAUGACUGUUAG CAGCCGAAAGGCUGC	813
NR1H3-1595-1661-1692	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UGUGCACGAAUGACUGUUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	814
NR1H3-1596-1662	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GUGCACGAAUGACUGUUCUAG CAGCCGAAAGGCUGC	815
NR1H3-1670-1734	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UAGAAGUGGAACAGACUGAAG CAGCCGAAAGGCUGC	816
NR1H3-1672-1736	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GAAGUGGAACAGACUGAGAAG CAGCCGAAAGGCUGC	817
NR1H3-1673-1737	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AAGUGGAACAGACUGAGAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	818

	ть			
NR1H3- 1674-1738	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AGUGGAACAGACUGAGAAGAG CAGCCGAAAGGCUGC	819
NR1H3- 1675-1739- 1766	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GUGGAACAGACUGAGAAGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	820
NR1H3- 1676-1740- 1767	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UGGAACAGACUGAGAAGGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	821
NR1H3- 1678-1742- 1769	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GAACAGACUGAGAAGGGCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	822
NR1H3- 1207-1227	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UCCUCAAGGAUUUCAGUUAAG CAGCCGGGCUGC	823
NR1H3- 1220-1240	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CAGUUAUAACCGGGAAGACAG CAGCCGGGCUGC	824
NR1H3-	Искусств	36-Мерная	UAUAACCGGGAAGACUUUGAG	825

1224-1244	енная последов ательнос ть	смысловая нить	CAGCCGGGCUGC	
NR1H3- 1244-1264	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CAAAGCAGGGCUGCAAGUGAG CAGCCGGGCUGC	826
NR1H3- 1252-1272	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	GGCUGCAAGUGGAAUUCAUAG CAGCCGGGCUGC	827
NR1H3- 1259-1279	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AGUGGAAUUCAUCAACCCAG CAGCCGGGCUGC	828
NR1H3- 1265-1285	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AUCAUCAACCCCAUCUUCAG CAGCCGGGCUGC	829
NR1H3- 1266-1286	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UUCAUCAACCCCAUCUUCGAG CAGCCGGGCUGC	830
NR1H3- 1429-1495	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UGCAUGCCUACGUCUCCAUAG CAGCCGGGCUGC	831

	ательнос ть			
NR1H3- 1433-1499	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UGCCUACGUCUCCAUCCACAG CAGCCGGGCUGC	832
NR1H3- 1437-1503	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	UACGUCUCCAUCCACCAUCAG CAGCCGGGCUGC	833
NR1H3- 1439-1505	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CGUCUCCAUCCACCAUCCCAG CAGCCGGGCUGC	834
NR1H3- 1446-1512	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	AUCCACCAUCCCCAUGACCAG CAGCCGGGCUGC	835
NR1H3- 1463-1529	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CCGACUGAUGUCCCCACGGAG CAGCCGGGCUGC	836
NR1H3- 1475-1541	Искусств енная последов ательнос ть	36-Мерная смысловая нить	CCCACGGAUGC UAAUGAAAAG CAGCCGGGCUGC	837

NR1H3-1479-1545	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CGGAUGC UAAUGAAACUGGAG CAGCCGGGCUGC	838
NR1H3-1481-1547	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GAUGC UAAUGAAACUGGUGAG CAGCCGGGCUGC	839
NR1H3-1485-1551	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CUAAUGAAACUGGUGAGCCAG CAGCCGGGCUGC	840
NR1H3-1515-1581	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AGCAGCGUCCACUCAGAGCAG CAGCCGGGCUGC	841
NR1H3-1517-1583	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CAGCGUCCACUCAGAGCAAAG CAGCCGGGCUGC	842
NR1H3-1518-1584	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AGCGUCCACUCAGAGCAAGAG CAGCCGGGCUGC	843
NR1H3-1533-1599	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CAAGUGUUUGCACUGCGUCAG CAGCCGGGCUGC	844

	последовательность	нить		
NR1H3-1535-1601	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AGUGUUUGCACUGCGUCUGAG CAGCCGGGCUGC	845
NR1H3-1545-1611	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CUGCGUCUGCAGGACAAAAAG CAGCCGGGCUGC	846
NR1H3-1554-1620	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	CAGGACAAAAAGCUCCACAG CAGCCGGGCUGC	847
NR1H3-1581-1647	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UCUGAGAUCUGGGAUGUGCAG CAGCCGGGCUGC	848
NR1H3-1586-1652	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GAUCUGGGAUGUGCACGAAAG CAGCCGGGCUGC	849
NR1H3-1587-1653	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AUCUGGGAUGUGCACGAAUAG CAGCCGGGCUGC	850

	ть			
NR1H3-1588-1654	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UCUGGGAUGUGCACGAAUGAG CAGCCGGGCUGC	851
NR1H3-1663-1727	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UGCCUCCUAGAAGUGGAACAG CAGCCGGGCUGC	852
NR1H3-1671-1735	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	AGAAGUGGAACAGACUGAGAG CAGCCGGGCUGC	853
NR1H3-1684-1748	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	ACUGAGAAGGGCAAACAUAUAG CAGCCGGGCUGC	854
NR1H3-1731-1795	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	GUGGCAUUA AAAAGAGAGUCAG CAGCCGGGCUGC	855
NR1H3-1732-1796	Искусственная последовательность	36-Мерная смысловая нить	UGGCAUUA AAAAGAGAGUCAAG CAGCCGGGCUGC	856
NR1H3-763-	Искусственная последовательность	22-Мерная смысловая нить	UUGUUCUUCUGACAGGACACG	857

783-860	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	G	
NR1H3-765- 785-862	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUCUGUUCUUCUGACAGGACG G	858
NR1H3-767- 787-864	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGAUCUGUUCUUCUGACAGGG G	859
NR1H3-768- 788-865	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGGAUCUGUUCUUCUGACAGG G	860
NR1H3-769- 789-866	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCGGAUCUGUUCUUCUGACAG G	861
NR1H3-794- 814-891	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCUCUUGCCGCUUCAGUUUCG G	862
NR1H3- 1152-1172- 1249	Искусств енная последов	22-Мерная антисмысл овая нить	UAUGUCUCCAGAAGCAUCACG G	863

	ательнос ть			
NR1H3- 1189-1209- 1286	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAAGGUGAUACUCUCACUCCG G	864
NR1H3- 1195-1215- 1292	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUGAGGAAGGUGAUACUCUG G	865
NR1H3- 1200-1220- 1297	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAAUCCUUGAGGAAGGUGAUG G	866
NR1H3- 1201-1221- 1298	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAAAUCCUUGAGGAAGGUGAG G	867
NR1H3- 1202-1222- 1299	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGAAAUCCUUGAGGAAGGUGG G	868
NR1H3- 1203-1223- 1300	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUGAAAUCCUUGAGGAAGGUG G	869

NR1H3- 1204-1224- 1301	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCUGAAAUCCUUGAGGAAGGG G	870
NR1H3- 1205-1225- 1302	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UACUGAAAUCCUUGAGGAAGG G	871
NR1H3- 1206-1226- 1303	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UACUGAAAUCCUUGAGGAAG G	872
NR1H3- 1208-1228- 1305	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAUAACUGAAAUCCUUGAGGG G	873
NR1H3- 1209-1229- 1306	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUAACUGAAAUCCUUGAGG G	874
NR1H3- 1210-1230- 1307	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUAUAACUGAAAUCCUUGAG G	875
NR1H3- 1211-1231-	Искусств енная	22-Мерная антисмысл	UGUUAUAACUGAAAUCCUUGG G	876

1308	последовательность	овая нить		
NR1H3-1212-1232-1309	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGGUUAUAACUGAAAUCCUUG G	877
NR1H3-1213-1233-1310	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCGGUUAUAACUGAAAUCCUG G	878
NR1H3-1214-1234-1311	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCCGGUUAUAACUGAAAUCCG G	879
NR1H3-1221-1241-1318	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UAGUCUUC CCGGUUAUAACUG G	880
NR1H3-1249-1269-1346	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UAAUCCACUUGCAGCCCUGG G	881
NR1H3-1254-1274-1351	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUGAUGAAUCCACUUGCAGG G	882

	ть			
NR1H3- 1255-1275- 1352	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUGAUGAAUCCACUUGCAG G	883
NR1H3- 1256-1276- 1353	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGUUGAUGAAUCCACUUGC G	884
NR1H3- 1257-1277- 1354	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGGUUGAUGAAUCCACUUG G	885
NR1H3- 1260-1280- 1357	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUGGGGUUGAUGAAUCCAC G	886
NR1H3- 1261-1281- 1358	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAUGGGGUUGAUGAAUCCAG G	887
NR1H3- 1263-1283- 1360	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAGAUGGGGUUGAUGAAUCC GG	888
NR1H3-	Искусств	22-Мерная	UAAGAUGGGGUUGAUGAAU	889

1264-1284-1361	енная последовательность	антисмысловая нить	GG	
NR1H3-1405-1471-1502	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUCCACAUAUGUGUGCAGG	890
NR1H3-1409-1475-1506	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGGCUUCCACAUAUGUGUCG	891
NR1H3-1458-1524-1555	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGGAACAUCAGUCGGUCAUGG	892
NR1H3-1464-1530-1561	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUCCGUGGGAACAUCAGUCGG	893
NR1H3-1465-1531-1562	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UAUCCGUGGGAACAUCAGUCG	894
NR1H3-1467-1533-1564	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGCAUCCGUGGGAACAUCAGG	895

	ательнос ть			
NR1H3- 1469-1535- 1566	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUAGCAUCCGUGGGAACAUCG G	896
NR1H3- 1470-1536- 1567	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUAGCAUCCGUGGGAACAUG G	897
NR1H3- 1480-1546- 1577	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UACCAGUUUCAUUAGCAUCCG G	898
NR1H3- 1482-1548- 1579	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUCACCAGUUUCAUUAGCAUG G	899
NR1H3- 1524-1590- 1621	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCAAACACUUGCUCUGAGUGG G	900
NR1H3- 1594-1660- 1691	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAACAGUCAUUCGUGCACAUG G	901

NR1H3-1595-1661-1692	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGAACAGUCAUUCGUGCACAG G	902
NR1H3-1596-1662	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UAGAACAGUCAUUCGUGCACG G	903
NR1H3-1670-1734	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUCAGUCUGUCCACUUCUAG G	904
NR1H3-1672-1736	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUCUCAGUCUGUCCACUUCG G	905
NR1H3-1673-1737	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUUCUCAGUCUGUCCACUUG G	906
NR1H3-1674-1738	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCUUCUCAGUCUGUCCACUG G	907
NR1H3-1675-1739-	Искусственная	22-Мерная антисмысловая нить	UCCUUCUCAGUCUGUCCACG G	908

1766	последовательность	овая нить		
NR1H3-1676-1740-1767	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCCCUUCUCAGUCUGUCCAG G	909
NR1H3-1678-1742-1769	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUGCCCUUCUCAGUCUGUUCG G	910
NR1H3-1207-1227	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUAACUGAAAUCCUUGAGGAG G	911
NR1H3-1220-1240	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGUCUUCCCGGUUAUAACUGG G	912
NR1H3-1224-1244	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCAAGUCUCCCGGUUAUAG G	913
NR1H3-1244-1264	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCACUUGCAGCCUGCUUUGG G	914

	ть			
NR1H3-1252-1272	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UAUGAAUCCACUUGCAGCCG G	915
NR1H3-1259-1279	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGGGGUUGAUGAAUCCACUG G	916
NR1H3-1265-1285	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGAAGAUGGGGUUGAUGAAU GG	917
NR1H3-1266-1286	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCGAAGAUGGGGUUGAUGAA GG	918
NR1H3-1429-1495	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UAUGGAGACGUAGGCAUGCAG G	919
NR1H3-1433-1499	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGUGGAUGGAGACGUAGGCAUG G	920
NR1H3-	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGAUGGUGGAUGGAGACGUA	921

1437-1503	енная последов ательнос ть	антисмысл овая нить	GG	
NR1H3- 1439-1505	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGGGAUGGUGGAUGGAGACG GG	922
NR1H3- 1446-1512	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGGUCAUGGGGAUGGUGGAU GG	923
NR1H3- 1463-1529	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCCGUGGGAACAUCAGUCGGG G	924
NR1H3- 1475-1541	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUUCAUUAGCAUCCGUGGGG G	925
NR1H3- 1479-1545	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCCAGUUUCAUUAGCAUCCGG G	926
NR1H3- 1481-1547	Искусств енная последов	22-Мерная антисмысл овая нить	UCACCAGUUUCAUUAGCAUCG G	927

	ательнос ть			
NR1H3- 1485-1551	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGGCUCACCAGUUUCAUUAGG G	928
NR1H3- 1515-1581	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGCUCUGAGUGGACGCUCUG G	929
NR1H3- 1517-1583	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUGCUCUGAGUGGACGCUGG G	930
NR1H3- 1518-1584	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCUUGCUCUGAGUGGACGCUG G	931
NR1H3- 1533-1599	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGACGCAGUGCAAACACUUGG G	932
NR1H3- 1535-1601	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCAGACGCAGUGCAAACACUG G	933

NR1H3- 1545-1611	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUUUGUCCUGCAGACGCAGG G	934
NR1H3- 1554-1620	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGUGGGAGCUUUUUGUCCUGG G	935
NR1H3- 1581-1647	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UGCACAUCCCAGAUCUCAGAG G	936
NR1H3- 1586-1652	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UUUCGUGCACAUCCCAGAUCG G	937
NR1H3- 1587-1653	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UAUUCGUGCACAUCCCAGAUG G	938
NR1H3- 1588-1654	Искусств енная последов ательнос ть	22-Мерная антисмысл овая нить	UCAUUCGUGCACAUCCCAGAG G	939
NR1H3- 1663-1727	Искусств енная	22-Мерная антисмысл	UGUCCACUUCUAGGAGGCAG G	940

	последовательность	овая нить		
NR1H3-1671-1735	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UCUCAGUCUGUCCACUUCUG G	941
NR1H3-1684-1748	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UAAUGUUUGCCCUUCUCAGUG G	942
NR1H3-1731-1795	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UGACUCUCUUUAAUGCCACG G	943
NR1H3-1732-1796	Искусственная последовательность	22-Мерная антисмысловая нить	UUGACUCUCUUUAAUGCCAG G	944
NR1H3-763-783-860	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mU][mG][mU][mC][mC][mU][fG][fU][fC][fA][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	945
NR1H3-765-	Искусств	Модифици	[mGs][mU][mC][mC][mU][mG][m	946

785-862	енная последов ательнос ть	рованная смысловая нить	U][fC][fA][fG][fA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mG][mA][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-767- 787-864	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mC][mU][mG][mU][mC][mA][fG][fA][fA][fG][mA][mA][mC][m A][mG][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	947
NR1H3-768- 788-865	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mU][mG][mU][mC][mA][m G][fA][fA][fG][fA][mA][mC][mA][mG][mA][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	948
NR1H3-769- 789-866	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mUs][mG][mU][mC][mA][mG][m A][fA][fG][fA][fA][mC][mA][mG][mA][mU][mC][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	949
NR1H3-794-	Искусств	Модифици	[mGs][mA][mA][mA][mC][mU][m	950

814-891	енная последов ательнос ть	рованная смысловая нить	G][fA][fA][fG][fC][mG][mG][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3- 1152-1172- 1249	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mU][mG][mA][mU][mG][m C][fU][fU][fC][fU][mG][mG][mA][mG][mA][mC][mA][mU][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	951
NR1H3- 1189-1209- 1286	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mG][mA][mG][mU][mG][m A][fG][fA][fG][fU][mA][mU][mC][mA][mC][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	952
NR1H3- 1195-1215- 1292	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mAs][mG][mA][mG][mU][mA][m U][fC][fA][fC][fC][mU][mU][mC][mC][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	953
NR1H3-	Искусств	Модифици	[mAs][mU][mC][mA][mC][mC][mU]	954

1200-1220-1297	енная последовательность	рованная смысловая нить][fU][fC][fC][fU][mC][mA][mA][mG][mG][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1201-1221-1298	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mC][mA][mC][mC][mU][mU][fC][fC][fU][fC][mA][mA][mG][mG][mA][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	955
NR1H3-1202-1222-1299	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mC][mC][mU][mU][mC][fC][fU][fC][fA][mA][mG][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	956
NR1H3-1203-1223-1300	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mC][mC][mU][mU][mC][mC][fU][fC][fA][fA][mG][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	957
NR1H3-	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mC][mU][mU][mC][mC][mU]	958

1204-1224-1301	енная последовательность	рованная смысловая нить][fC][fA][fA][fG][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1205-1225-1302	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mU][mU][mC][mC][mU][mC][fA][fA][fG][fG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	959
NR1H3-1206-1226-1303	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mU][mC][mC][mU][mC][mA][fA][fG][fG][fA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	960
NR1H3-1207-1227	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mC][mC][mU][mC][mA][mA][fG][fG][fA][fU][mU][mU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	961
NR1H3-	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mC][mU][mC][mA][mA][mG]	962

1208-1228-1305	енная последовательность	рованная смысловая нить][fG][fA][fU][fU][mU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1209-1229-1306	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mU][mC][mA][mA][mG][mG][fA][fU][fU][fU][mC][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	963
NR1H3-1210-1230-1307	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mC][mA][mA][mG][mG][mA][fU][fU][fU][fC][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	964
NR1H3-1211-1231-1308	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mA][mG][mG][mA][mU][fU][fU][fC][fA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	965
NR1H3-	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mA][mG][mG][mA][mU][m	966

1212-1232-1309	енная последовательность	рованная смысловая нить	U][fU][fC][fA][fG][mU][mU][mA][mU][mA][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1213-1233-1310	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mG][mG][mA][mU][mU][mU][fC][fA][fG][fU][mU][mA][mU][mA][mA][mC][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	967
NR1H3-1214-1234-1311	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mG][mA][mU][mU][mU][mC][fA][fG][fU][fU][mA][mU][mA][mA][mC][mC][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	968
NR1H3-1220	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mG][mU][mU][mA][mU][fA][fA][fC][fC][mG][mG][mG][mA][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	969
NR1H3-	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mG][mU][mU][mA][mU][m	970

1221-1241-1318	енная последовательность	рованная смысловая нить	A][fA][fC][fC][fG][mG][mG][mA][mA][mG][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1224-1244	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mA][mU][mA][mA][mC][mC][fG][fG][fG][fA][mA][mG][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	971
NR1H3-1244-1264	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mA][mA][mG][mC][mA][fG][fG][fG][fC][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	972
NR1H3-1249-1269-1346	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mG][mG][mG][mC][mU][fG][fC][fA][fA][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	973
NR1H3-	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mG][mC][mU][mG][mC][m	974

1252-1272	енная последов ательнос ть	рованная смысловая нить	A][fA][fG][fU][fG][mG][mA][mA][mU][mU][mC][mA][mU][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3- 1254-1274- 1351	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mU][mG][mC][mA][mA][m G][fU][fG][fG][fA][mA][mU][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	975
NR1H3- 1255-1275- 1352	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mUs][mG][mC][mA][mA][mG][m U][fG][fG][fA][fA][mU][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	976
NR1H3- 1256-1276- 1353	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mC][mA][mA][mG][mU][m G][fG][fA][fA][fU][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	977
NR1H3-	Искусств	Модифици	[mCs][mA][mA][mG][mU][mG][m	978

1257-1277- 1354	енная последов ательнос ть	рованная смысловая нить	G][fA][fA][fU][fU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3- 1259	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mAs][mG][mU][mG][mG][mA][m A][fU][fU][fC][fA][mU][mC][mA][mA][mC][mC][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	979
NR1H3- 1260-1280- 1357	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mU][mG][mG][mA][mA][m U][fU][fC][fA][fU][mC][mA][mA][mC][mC][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	980
NR1H3- 1261-1281- 1358	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mUs][mG][mG][mA][mA][mU][m U][fC][fA][fU][fC][mA][mA][mC][mC][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	981
NR1H3-	Искусств	Модифици	[mGs][mA][mA][mU][mU][mC][m	982

1263-1283-1360	енная последовательность	рованная смысловая нить	A][fU][fC][fA][fA][mC][mC][mC][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1264-1284-1361	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mA][mU][mU][mC][mA][mU][fC][fA][fA][fC][mC][mC][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	983
NR1H3-1265-1285	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mU][mU][mC][mA][mU][mC][fA][fA][fC][fC][mC][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	984
NR1H3-1266-1286	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mU][mC][mA][mU][mC][mA][fA][fC][fC][fC][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	985
NR1H3-	Искусств	Модифици	[mUs][mG][mC][mA][mG][mC][m	986

1405-1471-1502	енная последовательность	роvanная смысловая нить	A][fC][fA][fC][fA][mU][mA][mU][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3-1409-1475-1506	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mC][mA][mC][mA][mC][mA][fU][fA][fU][fG][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	987
NR1H3-1429-1495	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mG][mC][mA][mU][mG][mC][fC][fU][fA][fC][mG][mU][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	988
NR1H3-1433-1499	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mG][mC][mC][mU][mA][mC][fG][fU][fC][fU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	989
NR1H3-1437-1503	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mA][mC][mG][mU][mC][mU][fC][fC][fA][fU][mC][mC][mA][mC][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC]	990

	ательнос ть	нить	mC][mA][mG][mC][mC][mG][adem A-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
NR1H3- 1439-1505	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mG][mU][mC][mU][mC][mC][fA][fU][fC][fC][mA][mC][mC][m A][mU][mC][mC][mC][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	991
NR1H3- 1446-1512	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mAs][mU][mC][mC][mA][mC][mC][fA][fU][fC][fC][mC][mC][mA][m U][mG][mA][mC][mC][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	992
NR1H3- 1458-1524- 1555	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mA][mU][mG][mA][mC][mC][fG][fA][fC][fU][mG][mA][mU][m G][mU][mU][mC][mC][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	993
NR1H3- 1463-1529	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mC][mG][mA][mC][mU][mG][fA][fU][fG][fU][mU][mC][mC][m C][mA][mC][mG][mG][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][994

			mC]	
NR1H3- 1464-1530- 1561	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mG][mA][mC][mU][mG][m A][fU][fG][fU][fU][mC][mC][mC][mA][mC][mG][mG][mA][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	995
NR1H3- 1465-1531- 1562	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mA][mC][mU][mG][mA][m U][fG][fU][fU][fC][mC][mC][mA][mC][mG][mG][mA][mU][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	996
NR1H3- 1467-1533- 1564	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mCs][mU][mG][mA][mU][mG][m U][fU][fC][fC][fC][mA][mC][mG][mG][mA][mU][mG][mC][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	997
NR1H3- 1469-1535- 1566	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mA][mU][mG][mU][mU][m C][fC][fC][fA][fC][mG][mG][mA][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG] [mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][998

			mC]	
NR1H3-1470-1536-1567	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mU][mG][mU][mU][mC][mC][fC][fA][fC][fG][mG][mA][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	999
NR1H3-1475-1541	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mC][mC][mA][mC][mG][mG][fA][fU][fG][fC][mU][mA][mA][mU][mG][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1000
NR1H3-1479-1545	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mG][mG][mA][mU][mG][mC][fU][fA][fA][fU][mG][mA][mA][mA][mC][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1001
NR1H3-1480-1546-1577	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mG][mA][mU][mG][mC][mU][fA][fA][fU][fG][mA][mA][mA][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][1002

			mC]	
NR1H3-1481-1547	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mA][mU][mG][mC][mU][mA][fA][fU][fG][fA][mA][mA][mC][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1003
NR1H3-1482-1548-1579	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mU][mG][mC][mU][mA][mA][fU][fG][fA][fA][mA][mC][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1004
NR1H3-1485-1551	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mU][mA][mA][mU][mG][mA][fA][fA][fC][fU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1005
NR1H3-1515-1581	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mG][mC][mA][mG][mC][mG][fU][fC][fC][fA][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][1006

			mC]	
NR1H3-1517-1583	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mG][mC][mG][mU][mC][fC][fA][fC][fU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1007
NR1H3-1518-1584	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mG][mC][mG][mU][mC][mC][fA][fC][fU][fC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1008
NR1H3-1524-1590-1621	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mC][mU][mC][mA][mG][fA][fG][fC][fA][mA][mG][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1009
NR1H3-1533-1599	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mA][mG][mU][mG][mU][fU][fU][fG][fC][mA][mC][mU][mG][mC][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][1010

			mC]	
NR1H3-1535-1601	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mG][mU][mG][mU][mU][mU][fG][fC][fA][fC][mU][mG][mC][mG][mU][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1011
NR1H3-1545-1611	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mU][mG][mC][mG][mU][mC][fU][fG][fC][fA][mG][mG][mA][mC][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1012
NR1H3-1554-1620	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mCs][mA][mG][mG][mA][mC][mA][fA][fA][fA][fA][mG][mC][mU][mC][mC][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1013
NR1H3-1581-1647	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mC][mU][mG][mA][mG][mA][fU][fC][fU][fG][mG][mG][mA][mU][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][1014

			mC]	
NR1H3-1586-1652	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mA][mU][mC][mU][mG][mG][fG][fA][fU][fG][mU][mG][mC][mA][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1015
NR1H3-1587-1653	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mU][mC][mU][mG][mG][mG][fA][fU][fG][fU][mG][mC][mA][mC][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1016
NR1H3-1588-1654	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mC][mU][mG][mG][mG][mA][fU][fG][fU][fG][mC][mA][mC][mG][mA][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1017
NR1H3-1594-1660-1691	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mU][mG][mU][mG][mC][mA][fC][fG][fA][fA][mU][mG][mA][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][1018

			mC]	
NR1H3-1595-1661-1692	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mG][mU][mG][mC][mA][mC][fG][fA][fA][fU][mG][mA][mC][mU][mG][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1019
NR1H3-1596-1662	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mU][mG][mC][mA][mC][mG][fA][fA][fU][fG][mA][mC][mU][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1020
NR1H3-1663-1727	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mG][mC][mC][mU][mC][mC][fU][fA][fG][fA][mA][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1021
NR1H3-1670-1734	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mA][mG][mA][mA][mG][mU][fG][fG][fA][fA][mC][mA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1022

			mC]	
NR1H3-1671-1735	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mG][mA][mA][mG][mU][mG][fG][fA][fA][fC][mA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1023
NR1H3-1672-1736	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mA][mA][mG][mU][mG][mG][fA][fA][fC][fA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1024
NR1H3-1673-1737	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mA][mG][mU][mG][mG][mA][fA][fC][fA][fG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1025
NR1H3-1674-1738	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mAs][mG][mU][mG][mG][mA][mA][fC][fA][fG][fA][mC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][1026

			mC]	
NR1H3- 1675-1739- 1766	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mU][mG][mG][mA][mA][mC][fA][fG][fA][fC][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1027
NR1H3- 1676-1740- 1767	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mUs][mG][mG][mA][mA][mC][mA][fG][fA][fC][fU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1028
NR1H3- 1678-1742- 1769	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mGs][mA][mA][mC][mA][mG][mA][fC][fU][fG][fA][mG][mA][mA][mG][mG][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1029
NR1H3- 1684-1748	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная смысловая нить	[mAs][mC][mU][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fG][fG][mC][mA][mA][mA][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][1030

			mC]	
NR1H3-1731-1795	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mGs][mU][mG][mG][mC][mA][mU][fU][fA][fA][fA][mA][mG][mA][mG][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1031
NR1H3-1732-1796	Искусственная последовательность	Модифицированная смысловая нить	[mUs][mG][mG][mC][mA][mU][mU][fA][fA][fA][fA][mG][mA][mG][mA][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade mA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1032
NR1H3-763-783-860	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fU][mC][fU][mU][mC][fU][mG][mA][mC][fA][mG][mG][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1033
NR1H3-765-785-862	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fG][mU][fU][mC][mU][fU][mC][mU][mG][fA][mC][mA][mG][mG][mA][mCs][mGs][mG]	1034
NR1H3-767-787-864	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fC][mU][fG][mU][mU][fC][mU][mU][mC][fU][mG][mA][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	1035

NR1H3-768-788-865	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fGs][fA][fU][mC][fU][mG][mU][fU][mC][mU][mU][fC][mU][mG][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG]	1036
NR1H3-769-789-866	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fG][mG][fA][mU][fC][mU][mG][fU][mU][mC][mU][fU][mC][mU][mG][mA][mC][mAs][mGs][mG]	1037
NR1H3-794-814-891	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fUs][fC][fU][mU][fG][mC][mC][fG][mC][mU][mU][fC][mA][mG][mU][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1038
NR1H3-1152-1172-1249	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mC][fU][mC][mC][fA][mG][mA][mA][fG][mC][mA][mU][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1039
NR1H3-1189-1209-1286	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fG][mU][fG][mA][mU][fA][mC][mU][mC][fU][mC][mA][mC][mU][mC][mCs][mGs][mG]	1040
NR1H3-1195-1215-1292	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fA][mG][fG][mA][mA][fG][mG][mU][mG][fA][mU][mA][mC][mU][mC][mUs][mGs][mG]	1041
NR1H3-1200-1220-	Искусственная	Модифицированная	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fC][mC][fU][m	1042

1297	последовательность	антисмысловая нить	U][mG][fA][mG][mG][mA][fA][mG][mG][mU][mG][mA][mUs][mGs][mG]	
NR1H3-1201-1221-1298	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fU][mC][fC][mU][mU][fG][mA][mG][mG][fA][mA][mG][mG][mU][mG][mAs][mGs][mG]	1043
NR1H3-1202-1222-1299	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mU][fC][mC][mU][fU][mG][mA][mG][fG][mA][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	1044
NR1H3-1203-1223-1300	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mA][fU][mC][mC][fU][mU][mG][mA][fG][mG][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	1045
NR1H3-1204-1224-1301	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mA][fA][mU][mC][fC][mU][mU][mG][fA][mG][mG][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	1046
NR1H3-1205-1225-1302	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fG][mA][fA][mA][mU][fC][mC][mU][mU][fG][mA][mG][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	1047
NR1H3-1206-1226-1303	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mG][fA][mA][mA][fU][mC][mC][mU][fU][mG][mA][mG][mG][mA][mAs][mGs][mG]	1048

	ть		mG]	
NR1H3-1207-1227	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fC][mU][fG][mA][mA][fA][mU][mC][mC][fU][mU][mG][mA][mG][mG][mAs][mGs][mG]	1049
NR1H3-1208-1228-1305	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mC][fU][mG][mA][fA][mA][mU][mC][fC][mU][mU][mG][mA][mG][mGs][mGs][mG]	1050
NR1H3-1209-1229-1306	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fA][mA][fC][mU][mG][fA][mA][mA][mU][fC][mC][mU][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	1051
NR1H3-1210-1230-1307	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fU][mA][fA][mC][mU][fG][mA][mA][mA][fU][mC][mC][mU][mU][mG][mAs][mGs][mG]	1052
NR1H3-1211-1231-1308	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fA][mU][fA][mA][mC][fU][mG][mA][mA][fA][mU][mC][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	1053
NR1H3-1212-1232-1309	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fGs][fU][fU][mA][fU][mA][mA][fC][mU][mG][mA][fA][mA][mU][mC][mC][mU][mUs][mGs][mG]	1054
NR1H3-	Искусств	Модифици	[Me-фосфонат-4O-	1055

1213-1233-1310	енная последовательность	рованная антисмысловая нить	mUs][fCs][fGs][fG][fU][mU][fA][mU][mA][fA][mC][mU][mG][fA][mA][mA][mU][mC][mC][mUs][mGs][mG]	
NR1H3-1214-1234-1311	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fG][fG][mU][fU][mA][mU][fA][mA][mC][mU][fG][mA][mA][mU][mC][mCs][mGs][mG]	1056
NR1H3-1220	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fUs][fC][fU][mU][fC][mC][mC][fG][mG][mU][mU][fA][mU][mA][mA][mC][mU][mGs][mGs][mG]	1057
NR1H3-1221-1241-1318	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fC][mU][fU][mC][mC][fC][mG][mG][mU][fU][mA][mU][mA][mA][mC][mUs][mGs][mG]	1058
NR1H3-1224-1244	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fA][mG][fU][mC][mU][fU][mC][mC][mC][fG][mG][mU][mU][mA][mU][mAs][mGs][mG]	1059
NR1H3-1244-1264	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fU][mU][fG][mC][mA][fG][mC][mC][mC][fU][mG][mC][mU][mU][mU][mGs][mGs][mG]	1060
NR1H3-1249-1269-1346	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fU][mC][fC][mA][mC][fU][mU][mG][mC][fA][mG]	1061

	ательнос ть	овая нить][mC][mC][mC][mU][mGs][mGs][mG]	
NR1H3- 1252-1272	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fAs][fUs][fG][fA][mA][fU][m U][mC][fC][mA][mC][mU][fU][mG][mC][mA][mG][mC][mCs][mGs][m G]	1062
NR1H3- 1254-1274- 1351	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fGs][fA][fU][mG][fA][m A][mU][fU][mC][mC][mA][fC][mU][mU][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	1063
NR1H3- 1255-1275- 1352	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fUs][fG][fA][mU][fG][m A][mA][fU][mU][mC][mC][fA][mC][mU][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1064
NR1H3- 1256-1276- 1353	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fUs][fU][fG][mA][fU][m G][mA][fA][mU][mU][mC][fC][mA][mC][mU][mU][mG][mCs][mGs][mG]	1065
NR1H3- 1257-1277- 1354	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fGs][fU][fU][mG][fA][m U][mG][fA][mA][mU][mU][fC][mC][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	1066
NR1H3- 1259	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fGs][fG][fG][mU][fU][m G][mA][fU][mG][mA][mA][fU][mU][mC][mC][mA][mC][mUs][mGs][m G]	1067

NR1H3- 1260-1280- 1357	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fGs][fG][fG][mG][fU][m U][mG][fA][mU][mG][mA][fA][mU][mU][mC][mC][mA][mCs][mGs][m G]	1068
NR1H3- 1261-1281- 1358	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fAs][fUs][fG][fG][mG][fG][m U][mU][fG][mA][mU][mG][fA][mA][mU][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	1069
NR1H3- 1263-1283- 1360	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fG][m G][mG][fU][mU][mG][mA][fU][mG][mA][mA][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1070
NR1H3- 1264-1284- 1361	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fAs][fAs][fG][fA][mU][fG][m G][mG][fG][mU][mU][mG][fA][mU][mG][mA][mA][mU][mUs][mGs][mG]	1071
NR1H3- 1265-1285	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fAs][fA][fG][mA][fU][m G][mG][fG][mG][mU][mU][fG][mA][mU][mG][mA][mA][mUs][mGs][mG]	1072
NR1H3- 1266-1286	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fCs][fGs][fA][fA][mG][fA][m U][mG][fG][mG][mG][mU][fU][mG][mA][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	1073
NR1H3- 1405-1471-	Искусств енная	Модифици рованная	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fCs][fC][fA][mC][fA][m	1074

1502	последовательность	антисмысловая нить	U][mA][fU][mG][mU][mG][fU][mG][mC][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	
NR1H3-1409-1475-1506	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fU][mU][fC][mC][mA][fC][mA][mU][mA][fU][mG][mU][mG][mU][mG][mCs][mGs][mG]	1075
NR1H3-1429-1495	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mA][fG][mA][mC][fG][mU][mA][mG][fG][mC][mA][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1076
NR1H3-1433-1499	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fG][mA][fU][mG][mG][fA][mG][mA][mC][fG][mU][mA][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1077
NR1H3-1437-1503	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mG][fU][mG][mG][fA][mU][mG][mG][fA][mG][mA][mC][mG][mU][mAs][mGs][mG]	1078
NR1H3-1439-1505	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fGs][fG][fA][mU][fG][mG][mU][fG][mG][mA][mU][fG][mG][mA][mG][mA][mC][mGs][mGs][mG]	1079
NR1H3-1446-1512	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fGs][fU][fC][mA][fU][mG][mG][fG][mG][mA][mU][fG][mG][mU][mG][mG][mA][mUs][mGs][1080

	ть		mG]	
NR1H3-1458-1524-1555	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fGs][fA][fA][mC][fA][mU][mC][fA][mG][mU][mC][fG][mG][mU][mC][mA][mU][mGs][mGs][mG]	1081
NR1H3-1463-1529	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fG][fU][mG][fG][mG][mA][fA][mC][mA][mU][fC][mA][mG][mU][mC][mG][mGs][mGs][mG]	1082
NR1H3-1464-1530-1561	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fC][fG][mU][fG][mG][mG][fA][mA][mC][mA][fU][mC][mA][mG][mU][mC][mGs][mGs][mG]	1083
NR1H3-1465-1531-1562	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fC][mG][fU][mG][mG][fG][mA][mA][mC][fA][mU][mC][mA][mG][mU][mCs][mGs][mG]	1084
NR1H3-1467-1533-1564	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fU][mC][fC][mG][mU][fG][mG][mG][mA][fA][mC][mA][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	1085
NR1H3-1469-1535-1566	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fA][mG][fC][mA][fU][mC][mC][fG][mU][mG][mG][fG][mA][mA][mC][mA][mU][mCs][mGs][mG]	1086
NR1H3-	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-	1087

1470-1536-1567	енная последовательность	рованная антисмысловая нить	mUs][fUs][fUs][fA][fG][mC][fA][mU][mC][fC][mG][mU][mG][fG][mG][mA][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG]	
NR1H3-1475-1541	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fC][mA][fU][mU][mA][fG][mC][mA][mU][fC][mC][mG][mU][mG][mG][mGs][mGs][mG]	1088
NR1H3-1479-1545	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fG][mU][fU][mU][mC][fA][mU][mU][mA][fG][mC][mA][mU][mC][mC][mGs][mGs][mG]	1089
NR1H3-1480-1546-1577	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fCs][fC][fA][mG][fU][mU][mU][fC][mA][mU][mU][fA][mG][mC][mA][mU][mC][mCs][mGs][mG]	1090
NR1H3-1481-1547	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fC][mA][fG][mU][mU][fU][mC][mA][mU][fU][mA][mG][mC][mA][mU][mCs][mGs][mG]	1091
NR1H3-1482-1548-1579	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fC][mC][fA][mG][mU][fU][mU][mC][mA][fU][mU][mA][mG][mC][mA][mUs][mGs][mG]	1092
NR1H3-1485-1551	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fU][mC][fA][mC][mC][fA][mG][mU][mU][fU][mC]	1093

	ательнос ть	овая нить][mA][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG]	
NR1H3- 1515-1581	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fCs][fU][fC][mU][fG][m A][mG][fU][mG][mG][mA][fC][mG][mC][mU][mG][mC][mUs][mGs][mG]	1094
NR1H3- 1517-1583	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fUs][fG][fC][mU][fC][m U][mG][fA][mG][mU][mG][fG][mA][mC][mG][mC][mU][mGs][mGs][mG]	1095
NR1H3- 1518-1584	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fCs][fUs][fU][fG][mC][fU][m C][mU][fG][mA][mG][mU][fG][mG][mA][mC][mG][mC][mUs][mGs][mG]	1096
NR1H3- 1524-1590- 1621	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fCs][fAs][fA][fA][mC][fA][m C][mU][fU][mG][mC][mU][fC][mU][mG][mA][mG][mU][mGs][mGs][mG]	1097
NR1H3- 1533-1599	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fAs][fC][fG][mC][fA][m G][mU][fG][mC][mA][mA][fA][mC][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	1098
NR1H3- 1535-1601	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fCs][fAs][fG][fA][mC][fG][m C][mA][fG][mU][mG][mC][fA][mA][mA][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG]	1099

NR1H3-1545-1611	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fU][fU][mG][fU][mC][mC][fU][mG][mC][mA][fG][mA][mC][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	1100
NR1H3-1554-1620	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fG][mG][fA][mG][mC][fU][mU][mU][mU][fU][mG][mU][mC][mC][mU][mGs][mGs][mG]	1101
NR1H3-1581-1647	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fC][mA][fU][mC][mC][fC][mA][mG][mA][fU][mC][mU][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	1102
NR1H3-1586-1652	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fG][mU][fG][mC][mA][fC][mA][mU][mC][fC][mC][mA][mG][mA][mU][mCs][mGs][mG]	1103
NR1H3-1587-1653	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fC][mG][fU][mG][mC][fA][mC][mA][mU][fC][mC][mC][mA][mG][mA][mUs][mGs][mG]	1104
NR1H3-1588-1654	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fU][mC][fG][mU][mG][fC][mA][mC][mA][fU][mC][mC][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	1105
NR1H3-1594-1660-	Искусственная	Модифицированная	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fA][mG][fU][m	1106

1691	последовательность	антисмысловая нить	C][mA][fU][mU][mC][mG][fU][mG][mC][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG]	
NR1H3-1595-1661-1692	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fC][mA][fG][mU][mC][fA][mU][mU][mC][fG][mU][mG][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	1107
NR1H3-1596-1662	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mC][fA][mG][mU][fC][mA][mU][mU][fC][mG][mU][mG][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1108
NR1H3-1663-1727	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fC][mC][fA][mC][mU][fU][mC][mU][mA][fG][mG][mA][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1109
NR1H3-1670-1734	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fG][mU][fC][mU][mG][fU][mU][mC][mC][fA][mC][mU][mU][mC][mU][mAs][mGs][mG]	1110
NR1H3-1671-1735	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fUs][fC][fA][mG][fU][mC][mU][fG][mU][mU][mC][fC][mA][mC][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	1111
NR1H3-1672-1736	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fC][mA][fG][mU][mC][fU][mG][mU][mU][fC][mC][mA][mC][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1112

	ть		mG]	
NR1H3-1673-1737	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fU][mC][fA][mG][mU][fC][mU][mG][mU][fU][mC][mC][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	1113
NR1H3-1674-1738	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fC][mU][fC][mA][mG][fU][mC][mU][mG][fU][mU][mC][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG]	1114
NR1H3-1675-1739-1766	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fU][fU][mC][fU][mC][mA][fG][mU][mC][mU][fG][mU][mU][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	1115
NR1H3-1676-1740-1767	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fC][fU][mU][fC][mU][mC][fA][mG][mU][mC][fU][mG][mU][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	1116
NR1H3-1678-1742-1769	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fC][mC][fU][mU][mC][fU][mC][mA][mG][fU][mC][mU][mG][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1117
NR1H3-1684-1748	Искусственная последовательность	Модифицированная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mU][fU][mU][mG][fC][mC][mC][mU][fU][mC][mU][mC][mA][mG][mUs][mGs][mG]	1118
NR1H3-	Искусств	Модифици	[Me-фосфонат-4O-	1119

1731-1795	енная последов ательнос ть	рованная антисмысл овая нить	mUs][fGs][fAs][fC][fU][mC][fU][m C][mU][fU][mU][mU][mA][fA][mU][mG][mC][mC][mA][mCs][mGs][m G]	
NR1H3- 1732-1796	Искусств енная последов ательнос ть	Модифици рованная антисмысл овая нить	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fGs][fA][fC][mU][fC][m U][mC][fU][mU][mU][mU][fA][mA][mU][mG][mC][mC][mAs][mGs][mG]	1120
Структура стебель- петля	Искусств енная последов ательнос ть		GCAGCCGAAAGGCUGC	1121
Прямой- 1198	Искусств енная последов ательнос ть		GTTATAACCGGGAAGACTTTGC	1122
Обратный- 1326	Искусств енная последов ательнос ть		TGATAGCAATGAGCAAGGCA	1123
Зонд-1253	Искусств енная последов ательнос ть		ATGGCCCTGGAGAACTCGAAG ATG	1124
NR1H3-764- 784-861	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGUCCUGUCAGAAGAACAG	1125

NR1H3-766-786-863	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCCUGUCAGAAGAACAGAU	1126
NR1H3-789-809-886	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGAAGAAACUGAAGCGGC	1127
NR1H3-790-810-887	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAAGAAACUGAAGCGGCA	1128
NR1H3-791-811-888	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAAGAAACUGAAGCGGCAA	1129
NR1H3-792-812-889	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGAAACUGAAGCGGCAAG	1130
NR1H3-793-813-890	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGAAACUGAAGCGGCAAGA	1131
NR1H3-795-815-892	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAACUGAAGCGGCAAGAGG	1132
NR1H3-796-816-893	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AACUGAAGCGGCAAGAGGA	1133
NR1H3-797-817-894	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACUGAAGCGGCAAGAGGAG	1134
NR1H3-798-818-895	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGAAGCGGCAAGAGGAGG	1135
NR1H3-799-819-896	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	UGAAGCGGCAAGAGGAGGA	1136

		нить		
NR1H3-802-822-899	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCGGCAAGAGGAGGAACA	1137
NR1H3-803-823-900	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GCGGCAAGAGGAGGAACAG	1138
NR1H3-804-824-901	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	CGGCAAGAGGAGGAACAGG	1139
NR1H3-806-826-903	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAAGAGGAGGAACAGGCU	1140
NR1H3-808-828-905	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGAGGAGGAACAGGCUCA	1141
NR1H3-809-829-906	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGAGGAGGAACAGGCUCAU	1142
NR1H3-810-830-907	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGGAGGAACAGGCUCAUG	1143
NR1H3-811-831-908	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGAGGAACAGGCUCAUGC	1144
NR1H3-813-833-910	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGGAACAGGCUCAUGCCA	1145
NR1H3-844-864	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCAGGGCUUCCUCACCCCC	1146
NR1H3-895-	Hs-Mf-	19-Мерная	UGGGCAUGAUCGAGAAGCU	1147

915-992	Mm	смысловая нить		
NR1H3-898- 918-995	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAUGAUCGAGAAGCUCGU	1148
NR1H3-915- 935-1012	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUCGCUGCCCAGCAACAGU	1149
NR1H3-917- 937-1014	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CGCUGCCCAGCAACAGUGU	1150
NR1H3-922- 942-1019	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCCAGCAACAGUGUAACCG	1151
NR1H3-924- 944-1021	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGCAACAGUGUAACCGGC	1152
NR1H3-925- 945-1022	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCAACAGUGUAACCGGCG	1153
NR1H3-927- 947-1024	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAACAGUGUAACCGGCGCU	1154
NR1H3-928- 948-1025	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AACAGUGUAACCGGCGCUC	1155
NR1H3-929- 949-1026	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACAGUGUAACCGGCGCUCC	1156
NR1H3-930- 950-1027	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGUGUAACCGGCGCUCCU	1157

NR1H3-931-951-1028	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGUGUAACCGGCGCUCCUU	1158
NR1H3-932-952-1029	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GUGUAACCGGCGCUCCUUU	1159
NR1H3-933-953-1030	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UGUAACCGGCGCUCCUUUU	1160
NR1H3-941-961	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GCGCUCCUUUUCUGACCGG	1161
NR1H3-944-964	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CUCCUUUUCUGACCGGCUU	1162
NR1H3-945-965	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UCCUUUUCUGACCGGCUUC	1163
NR1H3-946-966	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCUUUUCUGACCGGCUUCG	1164
NR1H3-947-967	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CUUUUCUGACCGGCUUCGA	1165
NR1H3-949-969	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UUUCUGACCGGCUUCGAGU	1166
NR1H3-951-971	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UCUGACCGGCUUCGAGUCA	1167
NR1H3-952-972	Hs-Mf	19-Мерная смысловая	CUGACCGGCUUCGAGUCAC	1168

		нить		
NR1H3-953-973	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UGACCGGCUUCGAGUCACG	1169
NR1H3-1151-1171-1248	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GGUGAUGCUUCUGGAGACA	1170
NR1H3-1153-1173-1250	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAUGCUUCUGGAGACAUC	1171
NR1H3-1154-1174-1251	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GAUGCUUCUGGAGACAUCU	1172
NR1H3-1155-1175-1252	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AUGCUUCUGGAGACAUCUC	1173
NR1H3-1156-1176-1253	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UGCUCUGGAGACAUCUCG	1174
NR1H3-1157-1177-1254	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GCUUCUGGAGACAUCUCGG	1175
NR1H3-1158-1178-1255	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	CUUCUGGAGACAUCUCGGA	1176
NR1H3-1159-1179-1256	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UUCUGGAGACAUCUCGGAG	1177
NR1H3-1160-1180-1257	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUGGAGACAUCUCGGAGG	1178
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	CUGGAGACAUCUCGGAGGU	1179

1161-1181-1258	Mm	смысловая нить		
NR1H3-1162-1182-1259	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UGGAGACAUCUCGGAGGUA	1180
NR1H3-1163-1183-1260	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAGACAUCUCGGAGGUAC	1181
NR1H3-1164-1184-1261	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGACAUCUCGGAGGUACA	1182
NR1H3-1165-1185-1262	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGACAUCUCGGAGGUACAA	1183
NR1H3-1166-1186-1263	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GACAUCUCGGAGGUACAAC	1184
NR1H3-1167-1187-1264	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	ACAUCUCGGAGGUACAACC	1185
NR1H3-1169-1189-1266	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCUCGGAGGUACAACCCU	1186
NR1H3-1170-1190-1267	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUCGGAGGUACAACCCUG	1187
NR1H3-1171-1191-1268	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	CUCGGAGGUACAACCCUGG	1188
NR1H3-1173-1193-1270	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	CGGAGGUACAACCCUGGGA	1189

NR1H3- 1175-1195- 1272	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGGUACAACCCUGGGAGU	1190
NR1H3- 1176-1196- 1273	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGUACAACCCUGGGAGUG	1191
NR1H3- 1177-1197- 1274	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGUACAACCCUGGGAGUGA	1192
NR1H3- 1178-1198- 1275	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUACAACCCUGGGAGUGAG	1193
NR1H3- 1179-1199- 1276	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UACAACCCUGGGAGUGAGA	1194
NR1H3- 1180-1200- 1277	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACAACCCUGGGAGUGAGAG	1195
NR1H3- 1181-1201- 1278	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAACCCUGGGAGUGAGAGU	1196
NR1H3- 1182-1202- 1279	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AACCCUGGGAGUGAGAGUA	1197
NR1H3- 1183-1203- 1280	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACCCUGGGAGUGAGAGUAU	1198
NR1H3- 1184-1204- 1281	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCCUGGGAGUGAGAGUAUC	1199
NR1H3- 1185-1205-	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	CCUGGGAGUGAGAGUAUCA	1200

1282		нить		
NR1H3- 1186-1206- 1283	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGGGAGUGAGAGUAUCAC	1201
NR1H3- 1187-1207- 1284	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGGGAGUGAGAGUAUCACC	1202
NR1H3- 1188-1208- 1285	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGGAGUGAGAGUAUCACCU	1203
NR1H3- 1190-1210- 1287	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGUGAGAGUAUCACCUUC	1204
NR1H3- 1191-1211- 1288	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGUGAGAGUAUCACCUUCC	1205
NR1H3- 1192-1212- 1289	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUGAGAGUAUCACCUUCCU	1206
NR1H3- 1193-1213- 1290	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAGAGUAUCACCUUCCUC	1207
NR1H3- 1194-1214- 1291	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGAGUAUCACCUUCCUCA	1208
NR1H3- 1196-1216- 1293	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGUAUCACCUUCCUCAAG	1209
NR1H3- 1197-1217- 1294	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGUAUCACCUUCCUCAAGG	1210
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	GUAUCACCUUCCUCAAGGA	1211

1198-1218- 1295	Mm	смысловая нить		
NR1H3- 1199-1219- 1296	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UAUCACCUUCCUCAAGGAU	1212
NR1H3- 1200-1220- 1297	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCACCUUCCUCAAGGAUU	1213
NR1H3- 1203-1223- 1300	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACCUUCCUCAAGGAUUUCA	1214
NR1H3- 1204-1224- 1301	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCUUCCUCAAGGAUUUCAG	1215
NR1H3- 1207-1227- 1304	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCCUCAAGGAUUUCAGUUA	1216
NR1H3- 1211-1231- 1308	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAAGGAUUUCAGUUAUAAC	1217
NR1H3- 1212-1232- 1309	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGGAUUUCAGUUAUAACC	1218
NR1H3- 1213-1233- 1310	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGAUUUCAGUUAUAACCG	1219
NR1H3- 1214-1234- 1311	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAUUUCAGUUAUAACCGG	1220
NR1H3- 1215-1235- 1312	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAUUUCAGUUAUAACCGGG	1221

NR1H3- 1216-1236- 1313	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUUUCAGUUAUAACCGGGA	1222
NR1H3- 1217-1237- 1314	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUUCAGUUAUAACCGGGAA	1223
NR1H3- 1218-1238- 1315	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUCAGUUAUAACCGGGAAG	1224
NR1H3- 1219-1239- 1316	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCAGUUAUAACCGGGAAGA	1225
NR1H3- 1220-1240- 1317	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGUUAUAACCGGGAAGAC	1226
NR1H3- 1222-1242- 1319	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUUAUAACCGGGAAGACUU	1227
NR1H3- 1223-1243- 1320	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUAUAACCGGGAAGACUUU	1228
NR1H3- 1224-1244- 1321	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UAUAACCGGGAAGACUUUG	1229
NR1H3- 1225-1245- 1322	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUAACCGGGAAGACUUUGC	1230
NR1H3- 1226-1246- 1323	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UAACCGGGAAGACUUUGCC	1231
NR1H3- 1227-1247-	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	AACCGGGAAGACUUUGCCA	1232

1324		нить		
NR1H3- 1228-1248- 1325	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACCGGGAAGACUUUGCCAA	1233
NR1H3- 1229-1249- 1326	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCGGGAAGACUUUGCCAAA	1234
NR1H3- 1232-1252- 1329	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAAGACUUUGCCAAAGCA	1235
NR1H3- 1233-1253- 1330	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAAGACUUUGCCAAAGCAG	1236
NR1H3- 1234-1254- 1331	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGACUUUGCCAAAGCAGG	1237
NR1H3- 1235-1255- 1332	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGACUUUGCCAAAGCAGGG	1238
NR1H3- 1236-1256- 1333	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GACUUUGCCAAAGCAGGGC	1239
NR1H3- 1237-1257- 1334	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACUUUGCCAAAGCAGGGCU	1240
NR1H3- 1238-1258- 1335	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUUUGCCAAAGCAGGGCUG	1241
NR1H3- 1241-1261- 1338	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGCCAAAGCAGGGCUGCAA	1242
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	GCCAAAGCAGGGCUGCAAG	1243

1242-1262- 1339	Mm	смысловая нить		
NR1H3- 1243-1263- 1340	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAAAGCAGGGCUGCAAGU	1244
NR1H3- 1244-1264- 1341	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAAAGCAGGGCUGCAAGUG	1245
NR1H3- 1245-1265- 1342	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAAGCAGGGCUGCAAGUGG	1246
NR1H3- 1246-1266- 1343	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGCAGGGCUGCAAGUGGA	1247
NR1H3- 1247-1267- 1344	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCAGGGCUGCAAGUGGAA	1248
NR1H3- 1248-1268- 1345	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAGGGCUGCAAGUGGAAU	1249
NR1H3- 1250-1270- 1347	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGGCUGCAAGUGGAAUUC	1250
NR1H3- 1251-1271- 1348	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGGCUGCAAGUGGAAUUCA	1251
NR1H3- 1252-1272- 1349	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGCUGCAAGUGGAAUUCAU	1252
NR1H3- 1253-1273- 1350	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCUGCAAGUGGAAUUCAUC	1253

NR1H3- 1256-1276- 1353	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAAGUGGAAUUCAUCAAC	1254
NR1H3- 1258-1278- 1355	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGUGGAAUUCAUCAACCC	1255
NR1H3- 1259-1279- 1356	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGUGGAAUUCAUCAACCCC	1256
NR1H3- 1261-1281- 1358	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGGAAUUCAUCAACCCCAU	1257
NR1H3- 1262-1282- 1359	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAAUUCAUCAACCCCAUC	1258
NR1H3- 1265-1285- 1362	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUUCAUCAACCCCAUCUUC	1259
NR1H3- 1266-1286- 1363	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUCAUCAACCCCAUCUUCG	1260
NR1H3- 1267-1287- 1364	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCAUCAACCCCAUCUUCGA	1261
NR1H3- 1268-1288- 1365	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAUCAACCCCAUCUUCGAG	1262
NR1H3- 1269-1289- 1366	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCAACCCCAUCUUCGAGU	1263
NR1H3- 1270-1290-	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	UCAACCCCAUCUUCGAGUU	1264

1367		нить		
NR1H3- 1271-1291- 1368	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAACCCCAUCUUCGAGUUC	1265
NR1H3- 1272-1292- 1369	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AACCCCAUCUUCGAGUUCU	1266
NR1H3- 1273-1293- 1370	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACCCCAUCUUCGAGUUCUC	1267
NR1H3- 1275-1295- 1372	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCCAUCUUCGAGUUCUCCA	1268
NR1H3- 1276-1296- 1373	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAUCUUCGAGUUCUCCAG	1269
NR1H3- 1277-1297- 1374	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAUCUUCGAGUUCUCCAGG	1270
NR1H3- 1278-1298- 1375	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCUUCGAGUUCUCCAGGG	1271
NR1H3- 1279-1299- 1376	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUUCGAGUUCUCCAGGGC	1272
NR1H3- 1280-1300- 1377	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUUCGAGUUCUCCAGGGCC	1273
NR1H3- 1281-1301- 1378	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUCGAGUUCUCCAGGGCCA	1274
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	UCGAGUUCUCCAGGGCCAU	1275

1282-1302- 1379	Mm	смысловая нить		
NR1H3- 1283-1303- 1380	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CGAGUUCUCCAGGGCCAUG	1276
NR1H3- 1284-1304- 1381	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGUUCUCCAGGGCCAUGA	1277
NR1H3- 1285-1305- 1382	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGUUCUCCAGGGCCAUGAA	1278
NR1H3- 1286-1306- 1383	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUUCUCCAGGGCCAUGAAU	1279
NR1H3- 1288-1308- 1385	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUCCAGGGCCAUGAAUGA	1280
NR1H3- 1289-1309- 1386	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUCCAGGGCCAUGAAUGAG	1281
NR1H3- 1290-1310- 1387	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCCAGGGCCAUGAAUGAGC	1282
NR1H3- 1291-1311- 1388	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAGGGCCAUGAAUGAGCU	1283
NR1H3- 1292-1312- 1389	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGGGCCAUGAAUGAGCUG	1284
NR1H3- 1293-1313- 1390	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGGCCAUGAAUGAGCUGC	1285

NR1H3- 1294-1314- 1391	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGCCAUGAAUGAGCUGCA	1286
NR1H3- 1295-1315- 1392	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGCCAUGAAUGAGCUGCAA	1287
NR1H3- 1296-1316- 1393	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCCAUGAAUGAGCUGCAAC	1288
NR1H3- 1297-1317- 1394	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAUGAAUGAGCUGCAACU	1289
NR1H3- 1338-1358- 1435	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUCAUUGCUAUCAGCAUCU	1290
NR1H3- 1339-1359- 1436	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCAUUGCUAUCAGCAUCUU	1291
NR1H3- 1340-1360- 1437	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAUUGCUAUCAGCAUCUUC	1292
NR1H3- 1341-1361- 1438	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUUGCUAUCAGCAUCUUCU	1293
NR1H3- 1342-1362- 1439	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUGCUAUCAGCAUCUUCUC	1294
NR1H3- 1343-1363- 1440	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGCUAUCAGCAUCUUCUCU	1295
NR1H3- 1344-1364-	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	GCUAUCAGCAUCUUCUCUG	1296

1441		нить		
NR1H3- 1345-1365- 1442	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUAUCAGCAUCUUCUCUGC	1297
NR1H3- 1346-1366- 1443	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UAUCAGCAUCUUCUCUGCA	1298
NR1H3- 1347-1367- 1444	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCAGCAUCUUCUCUGCAG	1299
NR1H3- 1377-1443- 1474	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUGCAGGACCAGCUCCAGG	1300
NR1H3- 1379-1445- 1476	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAGGACCAGCUCCAGGUA	1301
NR1H3- 1383-1449- 1480	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GACCAGCUCCAGGUAGAGA	1302
NR1H3- 1384-1450- 1481	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACCAGCUCCAGGUAGAGAG	1303
NR1H3- 1385-1451- 1482	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAGCUCCAGGUAGAGAGG	1304
NR1H3- 1387-1453- 1484	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCUCCAGGUAGAGAGGCU	1305
NR1H3- 1388-1454- 1485	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCUCCAGGUAGAGAGGCUG	1306
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	CCAGGUAGAGAGGCUGCAG	1307

1391-1457-1488	Mm	смысловая нить		
NR1H3-1393-1459-1490	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGUAGAGAGGCUGCAGCA	1308
NR1H3-1394-1460-1491	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GGUAGAGAGGCUGCAGCAC	1309
NR1H3-1395-1461-1492	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GUAGAGAGGCUGCAGCACA	1310
NR1H3-1396-1462-1493	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UAGAGAGGCUGCAGCACAC	1311
NR1H3-1397-1463-1494	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGAGAGGCUGCAGCACACA	1312
NR1H3-1398-1464-1495	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGAGGCUGCAGCACACAU	1313
NR1H3-1399-1465-1496	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGAGGCUGCAGCACACAUA	1314
NR1H3-1400-1466-1497	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGGCUGCAGCACACAUAU	1315
NR1H3-1401-1467-1498	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGCUGCAGCACACAUAUG	1316
NR1H3-1402-1468-1499	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GGCUGCAGCACACAUAUGU	1317

NR1H3- 1403-1469- 1500	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCUGCAGCACACAUAUGUG	1318
NR1H3- 1404-1470- 1501	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGCAGCACACAUAUGUGG	1319
NR1H3- 1406-1472- 1503	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAGCACACAUAUGUGGAA	1320
NR1H3- 1407-1473- 1504	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGCACACAUAUGUGGAAG	1321
NR1H3- 1408-1474- 1505	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCACACAUAUGUGGAAGC	1322
NR1H3- 1410-1476- 1507	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CACACAUAUGUGGAAGCCC	1323
NR1H3- 1411-1477- 1508	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACACAUAUGUGGAAGCCCU	1324
NR1H3- 1412-1478- 1509	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CACAUAUGUGGAAGCCCUG	1325
NR1H3- 1413-1479- 1510	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACAUAUGUGGAAGCCCUGC	1326
NR1H3- 1414-1480- 1511	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAUAUGUGGAAGCCCUGCA	1327
NR1H3- 1415-1481-	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	AUAUGUGGAAGCCCUGCAU	1328

1512		нить		
NR1H3- 1416-1482- 1513	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UAUGUGGAAGCCCUGCAUG	1329
NR1H3- 1417-1483- 1514	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUGUGGAAGCCCUGCAUGC	1330
NR1H3- 1418-1484- 1515	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGUGGAAGCCCUGCAUGCC	1331
NR1H3- 1419-1485- 1516	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUGGAAGCCCUGCAUGCCU	1332
NR1H3- 1420-1486- 1517	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGGAAGCCCUGCAUGCCUA	1333
NR1H3- 1421-1487- 1518	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAAGCCCUGCAUGCCUAC	1334
NR1H3- 1422-1488- 1519	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAAGCCCUGCAUGCCUACG	1335
NR1H3- 1423-1489- 1520	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGCCCUGCAUGCCUACGU	1336
NR1H3- 1424-1490- 1521	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCCCUGCAUGCCUACGUC	1337
NR1H3- 1425-1491- 1522	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCCCUGCAUGCCUACGUCU	1338
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	CCCUGCAUGCCUACGUCUC	1339

1426-1492- 1523	Mm	смысловая нить		
NR1H3- 1427-1493- 1524	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCUGCAUGCCUACGUCUCC	1340
NR1H3- 1428-1494- 1525	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGCAUGCCUACGUCUCCA	1341
NR1H3- 1429-1495- 1526	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGCAUGCCUACGUCUCCA	1342
NR1H3- 1430-1496- 1527	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAUGCCUACGUCUCCAUC	1343
NR1H3- 1431-1497- 1528	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAUGCCUACGUCUCCAUC	1344
NR1H3- 1432-1498- 1529	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUGCCUACGUCUCCAUCA	1345
NR1H3- 1433-1499- 1530	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGCCUACGUCUCCAUCCAC	1346
NR1H3- 1434-1500- 1531	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCCUACGUCUCCAUCCACC	1347
NR1H3- 1435-1501- 1532	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCUACGUCUCCAUCCACCA	1348
NR1H3- 1436-1502- 1533	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUACGUCUCCAUCCACCAU	1349

NR1H3- 1437-1503- 1534	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UACGUCUCCAUCCACCAUC	1350
NR1H3- 1438-1504- 1535	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACGUCUCCAUCCACCAUCC	1351
NR1H3- 1439-1505- 1536	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CGUCUCCAUCCACCAUCCC	1352
NR1H3- 1440-1506- 1537	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUCUCCAUCCACCAUCCCC	1353
NR1H3- 1442-1508- 1539	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUCCAUCCACCAUCCCCAU	1354
NR1H3- 1443-1509- 1540	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCCAUCCACCAUCCCCAUG	1355
NR1H3- 1444-1510- 1541	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAUCCACCAUCCCCAUGA	1356
NR1H3- 1445-1511- 1542	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAUCCACCAUCCCCAUGAC	1357
NR1H3- 1446-1512- 1543	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCCACCAUCCCCAUGACC	1358
NR1H3- 1447-1513	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UCCACCAUCCCCAUGACCG	1359
NR1H3- 1448-1514	Hs-Mf	19-Мерная смысловая	CCACCAUCCCCAUGACCGA	1360

		нить		
NR1H3- 1449-1515	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CACCAUCCCCAUGACCGAC	1361
NR1H3- 1450-1516	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	ACCAUCCCCAUGACCGACU	1362
NR1H3- 1451-1517	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCAUCCCCAUGACCGACUG	1363
NR1H3- 1452-1518- 1549	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAUCCCCAUGACCGACUGA	1364
NR1H3- 1453-1519- 1550	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCCCCAUGACCGACUGAU	1365
NR1H3- 1454-1520- 1551	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCCCCAUGACCGACUGAUG	1366
NR1H3- 1455-1521- 1552	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCCCAUGACCGACUGAUGU	1367
NR1H3- 1456-1522- 1553	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAUGACCGACUGAUGUU	1368
NR1H3- 1457-1523- 1554	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCAUGACCGACUGAUGUUC	1369
NR1H3- 1459-1525- 1556	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUGACCGACUGAUGUUCCC	1370
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	UGACCGACUGAUGUUCCCA	1371

1460-1526-1557	Mm	смысловая нить		
NR1H3-1461-1527-1558	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GACCGACUGAUGUUCCCAC	1372
NR1H3-1462-1528-1559	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	ACCGACUGAUGUUCCCACG	1373
NR1H3-1463-1529-1560	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	CCGACUGAUGUUCCCACGG	1374
NR1H3-1465-1531-1562	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GACUGAUGUUCCCACGGAU	1375
NR1H3-1466-1532-1563	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	ACUGAUGUUCCCACGGAUG	1376
NR1H3-1468-1534-1565	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAUGUUCCCACGGAUGCU	1377
NR1H3-1469-1535-1566	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GAUGUUCCCACGGAUGCUA	1378
NR1H3-1471-1537-1568	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UGUUCCCACGGAUGCUAAU	1379
NR1H3-1472-1538-1569	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	GUUCCCACGGAUGCUAAUG	1380
NR1H3-1473-1539-1570	Hs-Mf-Mm	19-Мерная смысловая нить	UUCCCACGGAUGCUAAUGA	1381

NR1H3- 1474-1540- 1571	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCCCACGGAUGC UAAUGAA	1382
NR1H3- 1475-1541- 1572	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCCACGGAUGC UAAUGAAA	1383
NR1H3- 1476-1542- 1573	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCACGGAUGC UAAUGAAAC	1384
NR1H3- 1477-1543- 1574	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CACGGAUGC UAAUGAAACU	1385
NR1H3- 1478-1544- 1575	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACGGAUGC UAAUGAAACUG	1386
NR1H3- 1479-1545- 1576	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CGGAUGC UAAUGAAACUGG	1387
NR1H3- 1480-1546- 1577	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAUGC UAAUGAAACUGGU	1388
NR1H3- 1481-1547- 1578	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAUGC UAAUGAAACUGGUG	1389
NR1H3- 1483-1549- 1580	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGC UAAUGAAACUGGUGAG	1390
NR1H3- 1484-1550- 1581	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCUAAUGAAACUGGUGAGC	1391
NR1H3- 1485-1551-	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	CUAAUGAAACUGGUGAGCC	1392

1582		нить		
NR1H3- 1486-1552- 1583	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UAAUGAAACUGGUGAGCCU	1393
NR1H3- 1487-1553- 1584	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAUGAAACUGGUGAGCCUC	1394
NR1H3- 1488-1554- 1585	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUGAAACUGGUGAGCCUCC	1395
NR1H3- 1489-1555- 1586	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAAACUGGUGAGCCUCCG	1396
NR1H3- 1491-1557- 1588	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAACUGGUGAGCCUCCGGA	1397
NR1H3- 1492-1558- 1589	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AACUGGUGAGCCUCCGGAC	1398
NR1H3- 1494-1560	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CUGGUGAGCCUCCGGACCC	1399
NR1H3- 1505-1571- 1602	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCGGACCCUGAGCAGCGUC	1400
NR1H3- 1507-1573- 1604	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGACCCUGAGCAGCGUCCA	1401
NR1H3- 1508-1574	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GACCCUGAGCAGCGUCCAC	1402
NR1H3-	Hs-Mf	19-Мерная	ACCCUGAGCAGCGUCCACU	1403

1509-1575		смысловая нить		
NR1H3- 1510-1576	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCCUGAGCAGCGUCCACUC	1404
NR1H3- 1511-1577- 1608	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCUGAGCAGCGUCCACUCA	1405
NR1H3- 1512-1578- 1609	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGAGCAGCGUCCACUCAG	1406
NR1H3- 1513-1579- 1610	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAGCAGCGUCCACUCAGA	1407
NR1H3- 1514-1580- 1611	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGCAGCGUCCACUCAGAG	1408
NR1H3- 1515-1581- 1612	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCAGCGUCCACUCAGAGC	1409
NR1H3- 1516-1582- 1613	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAGCGUCCACUCAGAGCA	1410
NR1H3- 1517-1583- 1614	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGCGUCCACUCAGAGCAA	1411
NR1H3- 1518-1584- 1615	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGCGUCCACUCAGAGCAAG	1412
NR1H3- 1519-1585- 1616	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCGUCCACUCAGAGCAAGU	1413

NR1H3- 1520-1586- 1617	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CGUCCACUCAGAGCAAGUG	1414
NR1H3- 1521-1587- 1618	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUCCACUCAGAGCAAGUGU	1415
NR1H3- 1522-1588- 1619	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCCACUCAGAGCAAGUGUU	1416
NR1H3- 1523-1589- 1620	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCACUCAGAGCAAGUGUUU	1417
NR1H3- 1525-1591- 1622	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACUCAGAGCAAGUGUUUGC	1418
NR1H3- 1526-1592- 1623	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUCAGAGCAAGUGUUUGCA	1419
NR1H3- 1527-1593- 1624	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCAGAGCAAGUGUUUGCAC	1420
NR1H3- 1528-1594- 1625	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGAGCAAGUGUUUGCACU	1421
NR1H3- 1529-1595- 1626	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGAGCAAGUGUUUGCACUG	1422
NR1H3- 1530-1596- 1627	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGCAAGUGUUUGCACUGC	1423
NR1H3- 1531-1597-	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая	AGCAAGUGUUUGCACUGCG	1424

1628		нить		
NR1H3- 1532-1598- 1629	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAAGUGUUUGCACUGCGU	1425
NR1H3- 1533-1599- 1630	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAAGUGUUUGCACUGCGUC	1426
NR1H3- 1534-1600- 1631	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAGUGUUUGCACUGCGUCU	1427
NR1H3- 1535-1601- 1632	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGUGUUUGCACUGCGUCUG	1428
NR1H3- 1536-1602- 1633	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUGUUUGCACUGCGUCUGC	1429
NR1H3- 1537-1603- 1634	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGUUUGCACUGCGUCUGCA	1430
NR1H3- 1538-1604- 1635	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUUUGCACUGCGUCUGCAG	1431
NR1H3- 1539-1605- 1636	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUUGCACUGCGUCUGCAGG	1432
NR1H3- 1540-1606- 1637	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UUGCACUGCGUCUGCAGGA	1433
NR1H3- 1541-1607- 1638	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGCACUGCGUCUGCAGGAC	1434
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	GCACUGCGUCUGCAGGACA	1435

1542-1608- 1639	Mm	смысловая нить		
NR1H3- 1543-1609- 1640	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CACUGCGUCUGCAGGACAA	1436
NR1H3- 1544-1610- 1641	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACUGCGUCUGCAGGACAAA	1437
NR1H3- 1545-1611- 1642	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGCGUCUGCAGGACAAAA	1438
NR1H3- 1546-1612- 1643	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGCGUCUGCAGGACAAAAA	1439
NR1H3- 1547-1613- 1644	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCGUCUGCAGGACAAAAAG	1440
NR1H3- 1548-1614- 1645	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CGUCUGCAGGACAAAAAGC	1441
NR1H3- 1549-1615- 1646	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GUCUGCAGGACAAAAAGCU	1442
NR1H3- 1550-1616- 1647	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUGCAGGACAAAAAGCUC	1443
NR1H3- 1551-1617- 1648	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGCAGGACAAAAAGCUCC	1444
NR1H3- 1553-1619- 1650	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCAGGACAAAAAGCUCCCA	1445

NR1H3- 1554-1620- 1651	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGGACAAAAAGCUCCCAC	1446
NR1H3- 1555-1621- 1652	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGGACAAAAAGCUCCCACC	1447
NR1H3- 1556-1622- 1653	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGACAAAAAGCUCCCACCG	1448
NR1H3- 1558-1624- 1655	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACAAAAAGCUCCCACCGCU	1449
NR1H3- 1559-1625- 1656	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAAAAAGCUCCCACCGCUG	1450
NR1H3- 1560-1626- 1657	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAAAAGCUCCCACCGCUGC	1451
NR1H3- 1561-1627- 1658	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AAAAGCUCCCACCGCUGCU	1452
NR1H3- 1562-1628	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	AAAGCUCCCACCGCUGCUC	1453
NR1H3- 1563-1629	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	AAGCUCCCACCGCUGCUCU	1454
NR1H3- 1564-1630	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	AGCUCCCACCGCUGCUCUC	1455
NR1H3- 1565-1631	Hs-Mf	19-Мерная смысловая	GCUCCCACCGCUGCUCUCU	1456

		нить		
NR1H3- 1567-1633	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UCCCACCGCUGCUCUCUGA	1457
NR1H3- 1569-1635	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCACCGCUGCUCUCUGAGA	1458
NR1H3- 1570-1636	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CACCGCUGCUCUCUGAGAU	1459
NR1H3- 1572-1638- 1669	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CCGCUGCUCUCUGAGAUCU	1460
NR1H3- 1573-1639- 1670	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CGCUGCUCUCUGAGAUCUG	1461
NR1H3- 1574-1640- 1671	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCUGCUCUCUGAGAUCUGG	1462
NR1H3- 1577-1643- 1674	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GCUCUCUGAGAUCUGGGAU	1463
NR1H3- 1579-1645- 1676	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUCUGAGAUCUGGGGAUGU	1464
NR1H3- 1580-1646- 1677	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUCUGAGAUCUGGGGAUGUG	1465
NR1H3- 1581-1647- 1678	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUGAGAUCUGGGGAUGUGC	1466
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	CUGAGAUCUGGGGAUGUGCA	1467

1582-1648- 1679	Mm	смысловая нить		
NR1H3- 1583-1649- 1680	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAGAUCUGGGAUGUGCAC	1468
NR1H3- 1584-1650- 1681	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGAUCUGGGAUGUGCACG	1469
NR1H3- 1585-1651- 1682	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGAUCUGGGAUGUGCACGA	1470
NR1H3- 1586-1652- 1683	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAUCUGGGAUGUGCACGAA	1471
NR1H3- 1587-1653- 1684	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUCUGGGAUGUGCACGAAU	1472
NR1H3- 1588-1654- 1685	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCUGGGAUGUGCACGAAUG	1473
NR1H3- 1589-1655- 1686	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGGGAUGUGCACGAAUGA	1474
NR1H3- 1590-1656- 1687	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGGGAUGUGCACGAAUGAC	1475
NR1H3- 1591-1657- 1688	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGGAUGUGCACGAAUGACU	1476
NR1H3- 1592-1658- 1689	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAUGUGCACGAAUGACUG	1477

NR1H3- 1593-1659- 1690	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAUGUGCACGAAUGACUGU	1478
NR1H3- 1656-1720	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UGGUGGCUGCCUCCUAGAA	1479
NR1H3- 1657-1721	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GGUGGCUGCCUCCUAGAAG	1480
NR1H3- 1658-1722	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GUGGCUGCCUCCUAGAAGU	1481
NR1H3- 1659-1723	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UGGCUGCCUCCUAGAAGUG	1482
NR1H3- 1660-1724	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GGCUGCCUCCUAGAAGUGG	1483
NR1H3- 1661-1725	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GCUGCCUCCUAGAAGUGGA	1484
NR1H3- 1662-1726	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CUGCCUCCUAGAAGUGGAA	1485
NR1H3- 1663-1727	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UGCCUCCUAGAAGUGGAAC	1486
NR1H3- 1664-1728	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GCCUCCUAGAAGUGGAACA	1487
NR1H3- 1665-1729	Hs-Mf	19-Мерная смысловая	CCUCCUAGAAGUGGAACAG	1488

		нить		
NR1H3- 1666-1730	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CUCCUAGAAGUGGAACAGA	1489
NR1H3- 1667-1731	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	UCCUAGAAGUGGAACAGAC	1490
NR1H3- 1668-1732	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCUAGAAGUGGAACAGACU	1491
NR1H3- 1669-1733	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CUAGAAGUGGAACAGACUG	1492
NR1H3- 1671-1735	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	AGAAGUGGAACAGACUGAG	1493
NR1H3- 1677-1741- 1768	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GGAACAGACUGAGAAGGGC	1494
NR1H3- 1679-1743- 1770	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AACAGACUGAGAAGGGCAA	1495
NR1H3- 1680-1744- 1771	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACAGACUGAGAAGGGCAAA	1496
NR1H3- 1681-1745- 1772	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CAGACUGAGAAGGGCAAAC	1497
NR1H3- 1682-1746- 1773	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AGACUGAGAAGGGCAAACA	1498
NR1H3-	Hs-Mf-	19-Мерная	GACUGAGAAGGGCAAACAU	1499

1683-1747- 1774	Mm	смысловая нить		
NR1H3- 1684-1748- 1775	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	ACUGAGAAGGGCAAACAUU	1500
NR1H3- 1685-1749- 1776	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUGAGAAGGGCAAACAUUC	1501
NR1H3- 1686-1750- 1777	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGAGAAGGGCAAACAUCC	1502
NR1H3- 1687-1751- 1778	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	GAGAAGGGCAAACAUCCU	1503
NR1H3- 1728-1792	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCCGUGGCAUUAAAAGAGA	1504
NR1H3- 1729-1793	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CCGUGGCAUUAAAAGAGAG	1505
NR1H3- 1730-1794	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	CGUGGCAUUAAAAGAGAGU	1506
NR1H3- 1731-1795	Hs-Mf	19-Мерная смысловая нить	GUGGCAUUAAAAGAGAGUC	1507
NR1H3- 1732-1796- 1826	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UGGCAUUAAAAGAGAGUCA	1508
NR1H3- 1209-1229- 1306	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	CUCAAGGAUUUCAGUUAUA	1509

NR1H3- 1210-1230- 1307	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	UCAAGGAUUUCAGUUAUAA	1510
NR1H3- 1594-1660- 1691	Hs-Mf- Mm	19-Мерная смысловая нить	AUGUGCACGAAUGACUGUU	1511
NR1H3- 1209-1229- 1306	Hs-Mf- Mm	19-Мерная антисмысл овая нить	UAUAACUGAAAUCCUUGAG	1512
NR1H3- 1210-1230- 1307	Hs-Mf- Mm	19-Мерная антисмысл овая нить	UUAUAACUGAAAUCCUUGA	1513
NR1H3- 1515-1581- 1612	Hs-Mf- Mm	19-Мерная антисмысл овая нить	GCUCUGAGUGGACGCUGCU	1514
NR1H3- 1594-1660- 1691	Hs-Mf- Mm	19-Мерная антисмысл овая нить	AACAGUCAUUCGUGCACAU	1515
ДНК	Homo sapiens		ATGGAATTCC CCATTGGATC CCTCGAAACT AACAACTTCC GTCGCTTTAC TCCGGAGTCA CTGGTGGAGA TAGAGAAGCA AATTGCTGCC AAGCAGGGAA CAAAGAAAGC CAGAGAGAAG CATAGGGAGC AGAAGGACCA AGAAGAGAAG CCTCGGCCCC AGCTGGACTT GAAAGCCTGC AACCAGCTGC CCAAGTTCTA TGGTGAGCTC CCAGCAGAAC TGATCGGGGA GCCCCTGGAG GATCTAGATC CGTTCTACAG CACACACCGG ACATTTATGG	1516

			TGCTGAACAA AGGGAGGACC ATTTCCCGGT TTAGTGCCAC TCGGGCCCTG TGGCTATTCA GTCCTTTCAA CCTGATCAGA AGAACGGCCA TCAAAGTGTC TGTCCTACTCG TGGTTCAGTT TATTTATTAC GGTCCTACTATT TTGGTTAATT GTGTGTGCAT GACCCGAACT GACCTTCCAG AGAAAATTGA ATATGTCTTC ACTGTCATTT ACACCTTTGA AGCCTTGATA AAGATACTGG CAAGAGGATT TTGTCTAAAT GAGTTCACGT ACCTGAGAGA TCCTTGGAAC TGGCTGGATT TTAGCGTCAT TACCCTGGCA TATGTTGGCA CAGCAATAGA TCTCCGTGGG ATCTCAGGCC TGCGGACATT CAGAGTTCTT AGAGCATTAA AAACAGTTTC TGTGATCCCA GGCCTGAAGG TCATTGTGGG GGCCCTGATT CACTCAGTGA AGAACTGGC TGATGTGACC ATCCTCACCA TCTTCTGCCT AAGTGTTTTT GCCTTGGTGG GGCTGCAACT CTTCAAGGGC AACCTCAAAA ATAAATGTGT CAAGAATGAC ATGGCTGTCA ATGAGACAAC CAACTACTCA TCTCACAGAA AACCAGATAT CTACATAAAT AAGCGAGGCA CTTCTGACCC	
--	--	--	--	--

			<p>CTTACTGTGT GGCAATGGAT CTGACTCAGG CCACTGCCCT GATGGTTATA TCTGCCTTAA AACTTCTGAC AACCCGGATT TTAACTACAC CAGCTTTGAT TCCTTTGCTT GGGCTTTCCT CTCACTGTTC</p> <p>CGCCTCATGA CACAGGATTC CTGGGAACGCCTCTACCAGC AGACCCTGAG GACTTCTGGG AAAATCTATA TGATCTTTTT TGTGCTCGTA ATCTTCCTGG GATCTTTCTA CCTGGTCAAC TTGATCTTGG CTGTAGTCAC CATGGCGTAT GAGGAGCAGA ACCAGGCAAC CACTGATGAA ATTGAAGCAA AGGAGAAGAA GTTCCAGGAG GCCCTCGAGA TGCTCCGGAA GGAGCAGGAG GTGCTAGCAG CACTAGGGAT TGACACAACC TCTCTCCACT CCCACAATGG ATCACCTTTA ACCTCCAAAA ATGCCAGTGA GAGAAGGCAT AGAATAAAGC CAAGAGTGTC AGAGGGCTCC ACAGAAGACA ACAAATCACC CCGCTCTGAT CCTTACAACC AGCGCAGGAT GTCTTTTCTA GGCCTCGCCT CTGGAAAACG CCGGGCTAGT CATGGCAGTG TGTTCATTT CCGGTCCCCT GGCCGAGATA TCTCACTCCC</p>	
--	--	--	--	--

			TGAGGGAGTC ACAGATGATG GAGTCTTTCC TGGAGACCAC GAAAGCCATC GGGGCTCTCT GCTGCTGGGT GGGGGTGCTG GCCAGCAAGG CCCCTCCCT AGAAGCCCTC TTCCTCAACC CAGCAACCCT GACTCCAGGC ATGGAGAAGA TGAACACCAA CCGCCGCCA CTAGTGAGCT TGCCCCTGGA GCTGTCGATG TCTCGGCATT CGATGCAGGA CAAAGAAGA CTTTCTTGTC AGCAGAATAC TTAGATGAAC CTTCCGGGC CCAAAGGGCA ATGAGTGTTG TCAGTATCAT AACCTCCGTC CTTGAGGAAC TCGAGGAGTC TGAACAGAAG TGCCCACCCT GCTTGACCAG CTTGTCTCAG AAGTATCTGA TCTGGGATTG CTGCCCCATG TGGGTGAAGC TCAAGACAAT TCTCTTTGGG CTTGTGACGG ATCCCTTTGC AGAGCTCACC ATCACCTTGT GCATCGTGGT GAACACCATC TTCATGGCCA TGGAGCACCA TGGCATGAGC CCTACCTTCG AAGCCATGCT CCAGATAGGC AACATCGTCT TTACCATATT TTTTACTGCT GAAATGGTCT TCAAATCAT TGCCTTCGAC CCATACTATT ATTTCCAGAA	
--	--	--	--	--

			GAAGTGGAAT ATCTTTGACT GCATCATCGT CACTGTGAGT CTGCTAGAGC TGGGCGTGGC CAAGAAGGGA AGCCTGTCTG TGCTGCGGAG CTTCCGCTTG CTGCGCGTAT TCAAGCTGGC CAAATCCTGG CCCACCTTAA ACACACTCAT CAAGATCATC GGAAACTCAG TGGGGGCACT GGGGAACCTC ACCATCATCC TGGCCATCAT TGTCTTTGTC TTTGCTCTGG TTGGCAAGCA GCTCCTAGGG GAAAACCTACC GTAACAACCG AAAAAATATC TCCGCGCCCC ATGAAGACTG GCCCCGCTGG CACATGCACG ACTTCTTCCA CTCTTTCCTC ATTGTCTTCC GTATCCTCTG TGGAGAGTGG ATTGAGAACA TGTGGGCCTG CATGGAAGTT GGCCAAAAAT CCATATGCCT CATCCTTTTC TTGACGGTGA TGGTGCTAGG GAACCTGGTG GTGCTTAACC TGTTTCATCGC CCTGCTATTG AACTCTTTCA GTGCTGACAA CCTCACAGCC CCGGAGGACG ATGGGGAGGT GAACAACCTG CAGGTGGCCC TGGCACGGAT CCAGGTCTTT GGCCATCGTA CCAAACAGGC TCTTTGCAGC TTCTTCAGCA GGTCCTGCCC ATTCCCCCAG	
--	--	--	--	--

			CCCAAGGCAG AGCCTGAGCT GGTGGTGAAA CTCCCCTCT CCAGCTCCAA GGCTGAGAAC CACATTGCTG CCAACACTGC CAGGGGGAGC TCTGGAGGGC TCCAAGCTCC CAGAGGCCCC AGGGATGAGC ACAGTGA CATCGCTAAT CCGACTGTGT GGGTCTCTGT GCCCATTGCT GAGGGTGAAT CTGATCTTGA TGACTTGGAG GATGATGGTG GGGAAGATGC TCAGAGCTTC CAGCAGGAAG TGATCCCCAA AGGACAGCAG GAGCAGCTGC AGCAAGTCGA GAGGTGTGGG GACCACCTGA CACCCAGGAG CCCAGGCACT GGAACATCTT CTGAGGACCT GGCTCCATCC CTGGGTGAGA CGTGGAAAGA TGAGTCTGTT CCTCAGGTCC CTGCTGAGGG AGTGGACGAC ACAAGCTCCT CTGAGGGCAG CACGGTGGAC TGCCTAGATC CTGAGGAAAT CCTGAGGAAG ATCCCTGAGC TGGCAGATGA CCTGGAAGAA CCAGATGACT GCTTCACAGA AGGATGCATT CGCCACTGTC CCTGCTGCAA ACTGGATACC ACCAAGAGTC CATGGGATGT GGGCTGGCAG GTGCGCAAGA CTTGCTACCG TATCGTGGAG CACAGCTGGT	
--	--	--	--	--

			TTGAGAGCTT CATCATCTTC ATGATCCTGC TCAGCAGTGG ATCTCTGGCC TTTGAAGACT ATTACCTGGA CCAGAAGCCC ACGGTGAAAG CTTTGCTGGA GTACACTGAC AGGGTCTTCA CCTTTATCTT TGTGTTTCGAG ATGCTGCTTA AGTGGGTGGC CTATGGCTTC AAAAAGTACT TCACCAATGC CTGGTGCTGG CTGGACTTCC TCATTGTGAA TATCTCACTG ATAAGTCTCA CAGCGAAGAT TCTGGAATAT TCTGAAGTGG CTCCCATCAA AGCCCTTCGA ACCCTTCGCG CTCTGCGGCC ACTGCGGGCT CTTTCTCGAT TTGAAGGCAT GCGGGTGGTG GTGGATGCCC TGGTGGGCGC CATCCCATCC ATCATGAATG TCCTCCTCGT CTGCCTCATC TTCTGGCTCA TCTTCAGCAT CATGGGTGTG AACCTCTTCG CAGGGAAGTT TTGGAGGTGC ATCAACTATA CCGATGGAGA GTTTTCCCTT GTACCTTTGT CGATTGTGAA TAACAAGTCT GACTGCAAGA TTCAAACTC CACTGGCAGC TTCTTCTGGG TCAATGTGAA AGTCAACTTT GATAATGTTG CAATGGGTTA CCTTGCACTT CTGCAGGTGG CAACCTTTAA	
--	--	--	--	--

			AGGCTGGATG GACATTATGT ATGCAGCTGT TGATTCCCGG GAGGTCAACA TGCAACCCAA GTGGGAGGAC AACGTGTACA TGTATTTGTA CTTTGTTCATC TTCATCATT TTTGAGGCTT CTTCACACTG AATCTCTTTG TTGGGGTTCAT AATTGACAAC TTCAATCAAC AGAAAAAAAAA GTTAGGGGGC CAGGACATCT TCATGACAGA GGAGCAGAAG AAATACTACA ATGCCATGAA GAAGTTGGGC TCCAAGAAGC CCCAGAAGCC CATCCCACGG CCCCTGAACA AGTTCCAGGG TTTTGTCTTT GACATCGTGA CCAGACAAGC TTTTGACATC ACCATCATGG TCCTCATCTG CCTCAACATG ATCACCATGA TGGTGGAGAC TGATGACCAA AGTGAAGAAA AGACGAAAAT TCTGGGCAAA ATCAACCAGT TCTTTGTGGC CGTCTTCACA GGCGAATGTG TCATGAAGAT GTTTCGCTTTG AGGCAGTACT ACTTCACAAA TGGCTGGAAT GTGTTTACT TCATTGTGGT GGTTCTCTCC ATTGCGAGCC TGATTTTTTC TGCAATTCTT AAGTCACTTC AAAGTTACTT CTCCCCAACG CTCTTCAGAG TCATCCGCCT GGCCCGAATT	
--	--	--	--	--

			GGCCGCATCC TCAGACTGAT CCGAGCGGCC AAGGGGATCC GCACACTGCT CTTTGCCCTC ATGATGTCCC TGCCTGCCCT CTTCAACATC GGGCTGTTGC TATTCCTTGT CATGTTTCATC TACTCTATCT TCGGTATGTC CAGCTTTCCC CATGTGAGGT GGGAGGCTGG CATCGACGAC ATGTTCAACT TCCAGACCTT CGCCAACAGC ATGCTGTGCC TCTTCCAGAT TACCACGTCG GCCGGCTGGG ATGGCCTCCT CAGCCCCATC CTCAACACAG GGCCCCCTA CTGTGACCCC AATCTGCCCA ACAGCAATGG CACCAGAGGG GACTGTGGGA GCCCAGCCGT AGGCATCATC TTCTTCACCA CCTACATCAT CATCTCCTTC CTCATCGTGG TCAACATGTA CATTGCAGTG ATTCTGGAGA ACTTCAATGT GGCCACGGAG GAGAGCACTG AGCCCCTGAG TGAGGACGAC TTTGACATGT TCTATGAGAC CTGGGAGAAG TTTGACCCAG AGGCCACTCA GTTTATTACC TTTTCTGCTC TCTCGGACTT TGCAGACACT CTCTCTGGTC CCCTGAGAAT CCCAAAACCC AATCGAAATA TACTGATCCA GATGGACCTG CCTTTGGTCC	
--	--	--	--	--

			<p>CTGGAGATAA GATCCACTGC TTGGACATCC TTTTGGCTTT CACCAAGAAT GTCCTAGGAG AATCCGGGGA GTTGGATTCT CTGAAGGCAA ATATGGAGGA GAAGTTTATG GCAACTAATC TTTCAAATC ATCCTATGAA CCAATAGCAA CCACTCTCCG ATGGAAGCAA GAAGACATTT CAGCCACTGT CATTCAAAG GCCTATCGGA GCTATGTGCT GCACCGCTCC ATGGCACTCT CTAACACCCC ATGTGTGCC AGAGCTGAGG AGGAGGCTGC ATCACTCCCA GATGAAGGTT TTGTTGCATT CACAGCAAAT GAAAATTGTG TACTCCCAGA CAAATCTGAA ACTGCTTCTG CCACATCATT CCCACCGTCC TATGAGAGTG TCACTAGAGG CCTTAGTGAT AGAGTCAACA TGAGGACATC TAGCTCAATA CAAAATGAAG ATGAAGCCAC CAGTATGGAG CTGATTGCC CTGGGCCCTA GTGA</p>	
Прямой-942	Искусств енная последов ательнос ть		GTCTCTGTGCAGGAGATAGTTG	1517
Обратный- 1399	Искусств енная		GGAGGCTCACCAGTTTCATTA	1518

	последовательность			
NR1H3-1207-1227-1304	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	UCCUCAAGGAUUUCAGUUAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1519
NR1H3-1220-1240-1317	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	CAGUUAUAACCGGGAAGACAG CAGCCGAAAGGCUGC	1520
NR1H3-1224-1244-1321	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	UAUAACCGGGAAGACUUUGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1521
NR1H3-1244-1264-1341	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	CAAAGCAGGGCUGCAAGUGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1522
NR1H3-1252-1272-1349	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	GGCUGCAAGUGGAAUUCAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	1523
NR1H3-1259-1279-1356	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	AGUGGAAUUCAUCAACCCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1524
NR1H3-1265-1285-1362	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	AUUCAUCAACCCCAUCUUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1525
NR1H3-1266-1286-1363	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	UUCAUCAACCCCAUCUUCGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1526
NR1H3-1429-1495-1526	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая нить	UGCAUGCCUACGUCUCCAUAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1527
NR1H3-1433-1499-	Hs-Mf-Mm	36-Мерная смысловая	UGCCUACGUCUCCAUCCACAG CAGCCGAAAGGCUGC	1528

1530		нить		
NR1H3- 1437-1503- 1534	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	UACGUCUCCAUCCACCAUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1529
NR1H3- 1439-1505- 1536	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CGUCUCCAUCCACCAUCCCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1530
NR1H3- 1446-1512- 1543	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	AUCCACCAUCCCCAUGACCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1531
NR1H3- 1463-1529- 1560	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CCGACUGAUGUCCCCACGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1532
NR1H3- 1475-1541- 1572	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CCCACGGAUGC UAAUGAAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1533
NR1H3- 1479-1545- 1576	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CGGAUGC UAAUGAACUGGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1534
NR1H3- 1481-1547- 1578	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	GAUGC UAAUGAACUGGUGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1535
NR1H3- 1485-1551- 1582	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CUAAUGAACUGGUGAGCCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1536
NR1H3- 1515-1581- 1612	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	AGCAGCGUCCACUCAGAGCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1537
NR1H3- 1517-1583- 1614	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CAGCGUCCACUCAGAGCAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1538
NR1H3-	Hs-Mf-	36-Мерная	AGCGUCCACUCAGAGCAAGAG	1539

1518-1584-1615	Mm	смысловая нить	CAGCCGAAAGGCUGC	
NR1H3-1533-1599-1630	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CAAGUGUUUGCACUGCGUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1540
NR1H3-1535-1601-1632	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	AGUGUUUGCACUGCGUCUGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1541
NR1H3-1545-1611-1642	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CUGCGUCUCGAGGACAAAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1542
NR1H3-1554-1620-1651	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	CAGGACAAAAAGCUCCCACAG CAGCCGAAAGGCUGC	1543
NR1H3-1581-1647-1678	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	UCUGAGAUCUGGGGAUGUGCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1544
NR1H3-1586-1652-1683	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	GAUCUGGGGAUGUGCACGAAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1545
NR1H3-1587-1653-1684	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	AUCUGGGGAUGUGCACGAAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	1546
NR1H3-1588-1654-1685	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	UCUGGGGAUGUGCACGAAUGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1547
NR1H3-1663-1727	Hs-Mf	36-Мерная смысловая нить	UGCCUCCUAGAAGUGGAACAG CAGCCGAAAGGCUGC	1548
NR1H3-1671-1735	Hs-Mf	36-Мерная смысловая нить	AGAAGUGGAACAGACUGAGAG CAGCCGAAAGGCUGC	1549

NR1H3- 1684-1748- 1775	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	ACUGAGAAGGGCAAACAUAUAG CAGCCGAAAGGCUGC	1550
NR1H3- 1731-1795	Hs-Mf	36-Мерная смысловая нить	GUGGCAUUA AAAAGAGAGUCAG CAGCCGAAAGGCUGC	1551
NR1H3- 1732-1796- 1826	Hs-Mf- Mm	36-Мерная смысловая нить	UGGCAUUA AAAAGAGAGUCAAG CAGCCGAAAGGCUGC	1552

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 964 и 1052 соответственно.

2. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 963 и 1051 соответственно.

3. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1006 и 1094 соответственно.

4. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1018 и 1106 соответственно.

5. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют

дуплексный участок, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 945 и 1033 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 946 и 1034 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 947 и 1035 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 948 и 1036 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 949 и 1037 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 950 и 1038 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 951 и 1039 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 952 и 1040 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 953 и 1041 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 954 и 1042 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 955 и 1043 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 956 и 1044 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 957 и 1045 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 958 и 1046 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 959 и 1047 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 960 и 1048 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 961 и 1049 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 962 и 1050 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 963 и 1051 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 964 и 1052 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 965 и 1053 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 966 и 1054 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 967 и 1055 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 968 и 1056 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 969 и 1057 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 970 и 1058 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 971 и 1059 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 972 и 1060 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 973 и 1061 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 974 и 1062 соответственно;

- (ee) SEQ ID NO: 975 и 1063 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 976 и 1064 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 977 и 1065 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 978 и 1066 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 979 и 1067 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 980 и 1068 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 981 и 1069 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 982 и 1070 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 983 и 1071 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 984 и 1072 соответственно;
- (oo) SEQ ID NO: 985 и 1073 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 986 и 1074 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 987 и 1075 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 988 и 1076 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 989 и 1077 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 990 и 1078 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 991 и 1079 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 992 и 1080 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 993 и 1081 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 994 и 1082 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 995 и 1083 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 996 и 1084 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 997 и 1085 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 998 и 1086 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 999 и 1087 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 1000 и 1088 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 1001 и 1089 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 1002 и 1090 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 1003 и 1091 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 1004 и 1092 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 1005 и 1093 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 1006 и 1094 соответственно;

- (kkk) SEQ ID NO: 1007 и 1095 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 1008 и 1096 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 1009 и 1097 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 1010 и 1098 соответственно;
- (ooo) SEQ ID NO: 1011 и 1099 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 1012 и 1100 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 1013 и 1101 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 1014 и 1102 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 1015 и 1103 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 1016 и 1104 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1017 и 1105 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 1018 и 1106 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 1019 и 1107 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 1020 и 1108 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 1021 и 1109 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 1022 и 1110 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 1023 и 1111 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 1024 и 1112 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 1025 и 1113 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 1026 и 1114 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 1027 и 1115 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 1028 и 1116 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 1029 и 1117 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 1030 и 1118 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 1031 и 1119 соответственно; и
- (jjjj) SEQ ID NO: 1032 и 1120 соответственно.

6. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где

(i) смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 17 или 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибками спаривания из части нуклеотидной последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384 или SEQ ID NO 769—856, SEQ ID NO 1519—1552; и

(ii) антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 17 или 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибками спаривания из части нуклеотидной последовательности под любым из SEQ ID NO: 385—768 или SEQ ID NO 857—944.

7. Олигонуклеотид для RNAi по п. 6, где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 769 и 857 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 770 и 858 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 771 и 859 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 772 и 860 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 773 и 861 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 774 и 862 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 775 и 863 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 776 и 864 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 777 и 865 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 778 и 866 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 779 и 867 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 780 и 868 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 781 и 869 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 782 и 870 соответственно;

- (o) SEQ ID NO: 783 и 871 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 784 и 872 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 785 и 873 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 786 и 874 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 787 и 875 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 788 и 876 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 789 и 877 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 790 и 878 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 791 и 879 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 792 и 880 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 793 и 881 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 794 и 882 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 795 и 883 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 796 и 884 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 797 и 885 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 798 и 886 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 799 и 887 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 800 и 888 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 801 и 889 соответственно;
- (hh) SEQ ID NO: 802 и 890 соответственно;
- (ii) SEQ ID NO: 803 и 891 соответственно;
- (jj) SEQ ID NO: 804 и 892 соответственно;
- (kk) SEQ ID NO: 805 и 893 соответственно;
- (ll) SEQ ID NO: 806 и 894 соответственно;
- (mm) SEQ ID NO: 807 и 895 соответственно;
- (nn) SEQ ID NO: 808 и 896 соответственно;

- (oo) SEQ ID NO: 809 и 897 соответственно;
- (pp) SEQ ID NO: 810 и 898 соответственно;
- (qq) SEQ ID NO: 811 и 899 соответственно;
- (rr) SEQ ID NO: 812 и 900 соответственно;
- (ss) SEQ ID NO: 813 и 901 соответственно;
- (tt) SEQ ID NO: 814 и 902 соответственно;
- (uu) SEQ ID NO: 815 и 903 соответственно;
- (vv) SEQ ID NO: 816 и 904 соответственно;
- (ww) SEQ ID NO: 817 и 905 соответственно;
- (xx) SEQ ID NO: 818 и 906 соответственно;
- (yy) SEQ ID NO: 819 и 907 соответственно;
- (zz) SEQ ID NO: 820 и 908 соответственно;
- (aaa) SEQ ID NO: 821 и 909 соответственно;
- (bbb) SEQ ID NO: 822 и 910 соответственно;
- (ccc) SEQ ID NO: 823 и 911 соответственно;
- (ddd) SEQ ID NO: 824 и 912 соответственно;
- (eee) SEQ ID NO: 825 и 913 соответственно;
- (fff) SEQ ID NO: 826 и 914 соответственно;
- (ggg) SEQ ID NO: 827 и 915 соответственно;
- (hhh) SEQ ID NO: 828 и 916 соответственно;
- (iii) SEQ ID NO: 829 и 917 соответственно;
- (jjj) SEQ ID NO: 830 и 918 соответственно;
- (kkk) SEQ ID NO: 831 и 919 соответственно;
- (lll) SEQ ID NO: 832 и 920 соответственно;
- (mmm) SEQ ID NO: 833 и 921 соответственно;
- (nnn) SEQ ID NO: 834 и 922 соответственно;

- (ooo) SEQ ID NO: 835 и 923 соответственно;
- (ppp) SEQ ID NO: 836 и 924 соответственно;
- (qqq) SEQ ID NO: 837 и 925 соответственно;
- (rrr) SEQ ID NO: 838 и 926 соответственно;
- (sss) SEQ ID NO: 839 и 927 соответственно;
- (ttt) SEQ ID NO: 840 и 928 соответственно;
- (uuu) SEQ ID NO: 1537 и 929 соответственно;
- (vvv) SEQ ID NO: 842 и 930 соответственно;
- (www) SEQ ID NO: 843 и 931 соответственно;
- (xxx) SEQ ID NO: 844 и 932 соответственно;
- (yyy) SEQ ID NO: 845 и 933 соответственно;
- (zzz) SEQ ID NO: 846 и 934 соответственно;
- (aaaa) SEQ ID NO: 847 и 935 соответственно;
- (bbbb) SEQ ID NO: 848 и 936 соответственно;
- (cccc) SEQ ID NO: 849 и 937 соответственно;
- (dddd) SEQ ID NO: 850 и 938 соответственно;
- (eeee) SEQ ID NO: 851 и 939 соответственно;
- (ffff) SEQ ID NO: 852 и 940 соответственно;
- (gggg) SEQ ID NO: 853 и 941 соответственно;
- (hhhh) SEQ ID NO: 854 и 942 соответственно;
- (iiii) SEQ ID NO: 855 и 943 соответственно; и
- (jjjj) SEQ ID NO: 856 и 944 соответственно.

8. Олигонуклеотид для RNAi для снижения роста экспрессии (NR1H3), при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где

антисмысловая нить содержит участок комплементарности целевой последовательности mRNA NR1H3 под любым из SEQ ID NO: 1125—1511, и где длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

9. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 6—8, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную в виде S1-L-S2, где

(i) S1 комплементарен S2, где необязательно длина каждого из S1 и S2 составляет 1—10 нуклеотидов и они характеризуются одинаковой длиной, где необязательно длина каждого из S1 и S2 составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, где дополнительно необязательно длина S1 и S2 составляет 6 нуклеотидов, и

(ii) L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где необязательно L представляет собой трипетлю или тетрапетлю, где необязательно тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3', где необязательно структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1121).

10. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 6—9, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или более нацеливающими лигандами, где необязательно:

(a) каждый нацеливающий лиганд содержит углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид;

(b) структура стебель-петля содержит один или более нацеливающих лигандов, конъюгированных с одним или более нуклеотидами структуры стебель-петля;

(c) один или более нацеливающих лигандов конъюгированы с одним или более нуклеотидами петли, где необязательно петля содержит 4 нуклеотида, пронумерованных как 1—4 в направлении 5'—3', где каждый из нуклеотидов в

положениях 2, 3 и 4 содержит один или более нацеливающих лигандов, где нацеливающие лиганды являются одинаковыми или различными;

(d) нацеливающий лиганд представляет собой лиганд, нацеливающийся на гепатоциты, и каждый нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозаминный фрагмент (GalNAc), где необязательно GalNAc-фрагмент представляет собой моновалентный GalNAc-фрагмент, бивалентный GalNAc-фрагмент, тривалентный GalNAc-фрагмент или тетравалентный GalNAc-фрагмент; и/или

(e) нацеливающий лиганд представляет собой лиганд, нацеливающийся на гепатоциты, и каждый из вплоть до 4 нуклеотидов L структуры стебель-петля конъюгирован с моновалентным GalNAc-фрагментом.

11. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 6—10, где:

(i) олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, где необязательно модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию, где необязательно:

(a) 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты, где необязательно модификация выбрана из 2'-фтора и 2'-О-метила, где необязательно все нуклеотиды олигонуклеотида модифицированы, где модификация представляет собой 2'-фтор и 2'-О-метил;

(b) приблизительно 10—15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию;

(c) приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию;

(d) приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов олигонуклеотида содержат 2'-фтор-модификацию;

(e) смысловая нить содержит 36 нуклеотидов с положениями 1—36 в направлении 5'—3', где положения 8—11 содержат 2'-фтор-модификацию;

(f) антисмысловая нить содержит 22 нуклеотида с положениями 1—22 в направлении 5'—3', и где положения 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 содержат 2'-фтор-модификацию, и/или

(g) остальные нуклеотиды содержат 2'-О-метил-модификацию, и/или

(ii) олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь, где необязательно по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, где необязательно:

(a) антисмысловая нить содержит фосфотиоатную связь (i) между положениями 1 и 2 и между положениями 2 и 3, или (ii) между положениями 1 и 2, между положениями 2 и 3 и между положениями 3 и 4, где положения пронумерованы как 1—4 в направлении 5'—3'; и/или

(b) длина антисмысловой нити составляет 22 нуклеотида, и где антисмысловая нить содержит фосфотиоатную связь между положениями 20 и 21 и между положениями 21 и 22, где положения пронумерованы как 1—22 в направлении 5'—3', и/или

(iii) антисмысловая нить содержит фосфорилированный нуклеотид на 5'-конце, где фосфорилированный нуклеотид выбран из уридина и аденозина, где необязательно фосфорилированный нуклеотид представляет собой уридин, и/или

(iv) 4'-атом углерода сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где необязательно аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, где необязательно аналог фосфата представляет собой 4'-аналог фосфата, предусматривающий 5'-метоксифосфонат-4'-окси, и/или

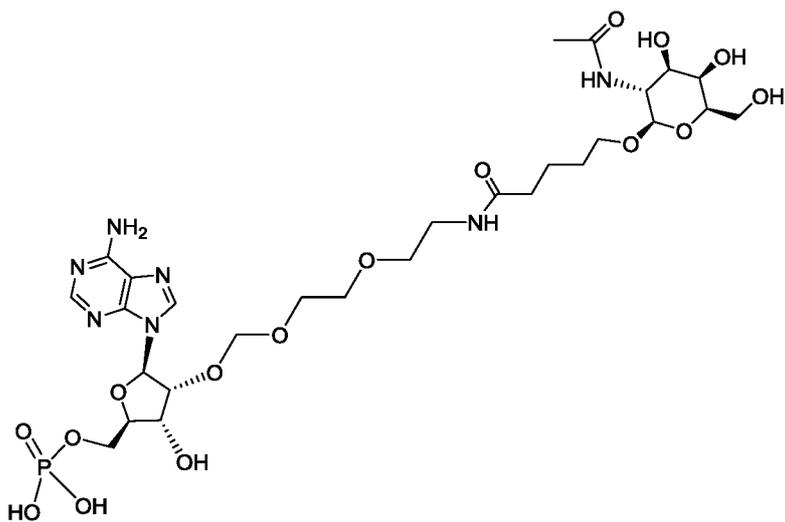
(v) антисмысловая нить содержит последовательность выступа длиной один или более нуклеотидов на 3'-конце, где необязательно выступ содержит пуриновые нуклеотиды, где необязательно последовательность выступа имеет длину 2 нуклеотида, где необязательно выступ выбран из AA, GG, AG и GA, где необязательно выступ представляет собой GG.

12. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 6—9, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или более лигандами, нацеливающимися на гепатоциты.

13. Олигонуклеотид для RNAi по п. 11, где каждый лиганд, нацеливающийся на гепатоциты, содержит фрагмент из N-ацетилгалактозамина (GalNAc), где необязательно фрагмент GalNAc представляет собой моновалентный фрагмент GalNAc, бивалентный фрагмент GalNAc, тривалентный фрагмент GalNAc или тетравалентный фрагмент GalNAc.

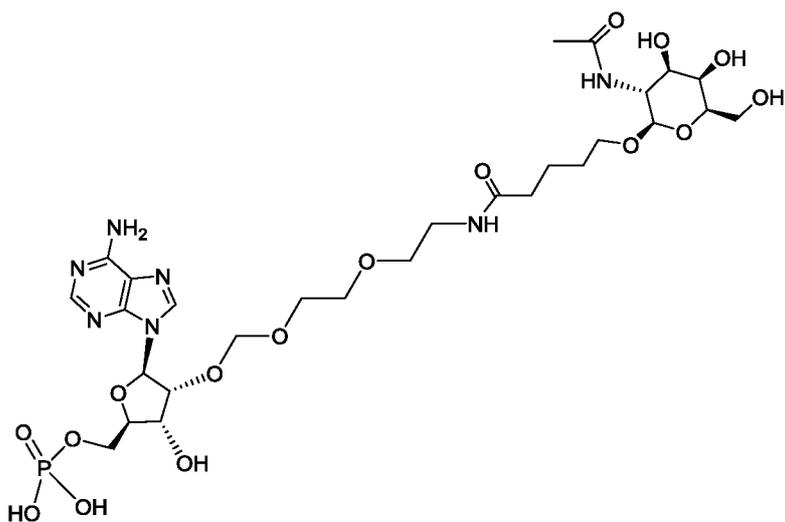
14. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для снижения экспрессии *NR1H3*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где

(i) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mCs-mU-mC-mA-mA-mG-mG-fA-fU-fU-fU-mC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 963), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fUs-fAs-fU-fA-mA-fC-mU-mG-fA-mA-mA-mU-fC-mC-mU-mU-mG-mA-mGs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1051), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфоротиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



;

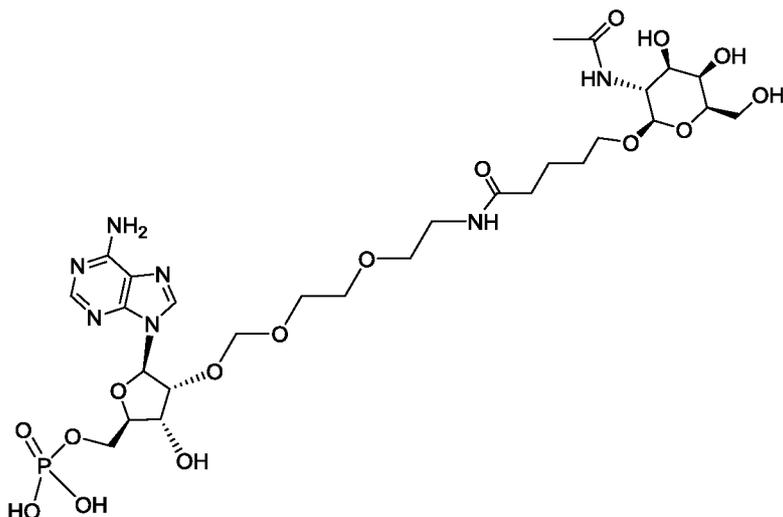
(ii) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mUs-mC-mA-mA-mG-mG-mA-fU-fU-fU-fC-mA-mG-mU-mU-mA-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 964), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fUs-fUs-fA-fU-mA-fA-mC-mU-fG-mA-mA-mA-fU-mC-mC-mU-mU-mG-mAs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1052), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфотиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



;

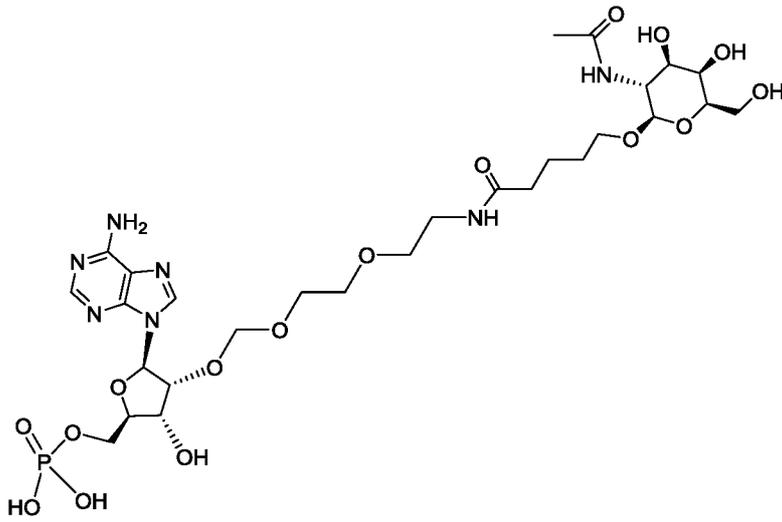
(iii) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mG-mC-mA-mG-mC-mG-fU-fC-fC-fA-mC-mU-mC-mA-mG-mA-mG-mC-mA-mG-

mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1006), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fGs-fCs-fU-fC-mU-fG-mA-mG-fU-mG-mG-mA-fC-mG-mC-mU-mG-mC-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1094), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфотиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



; или

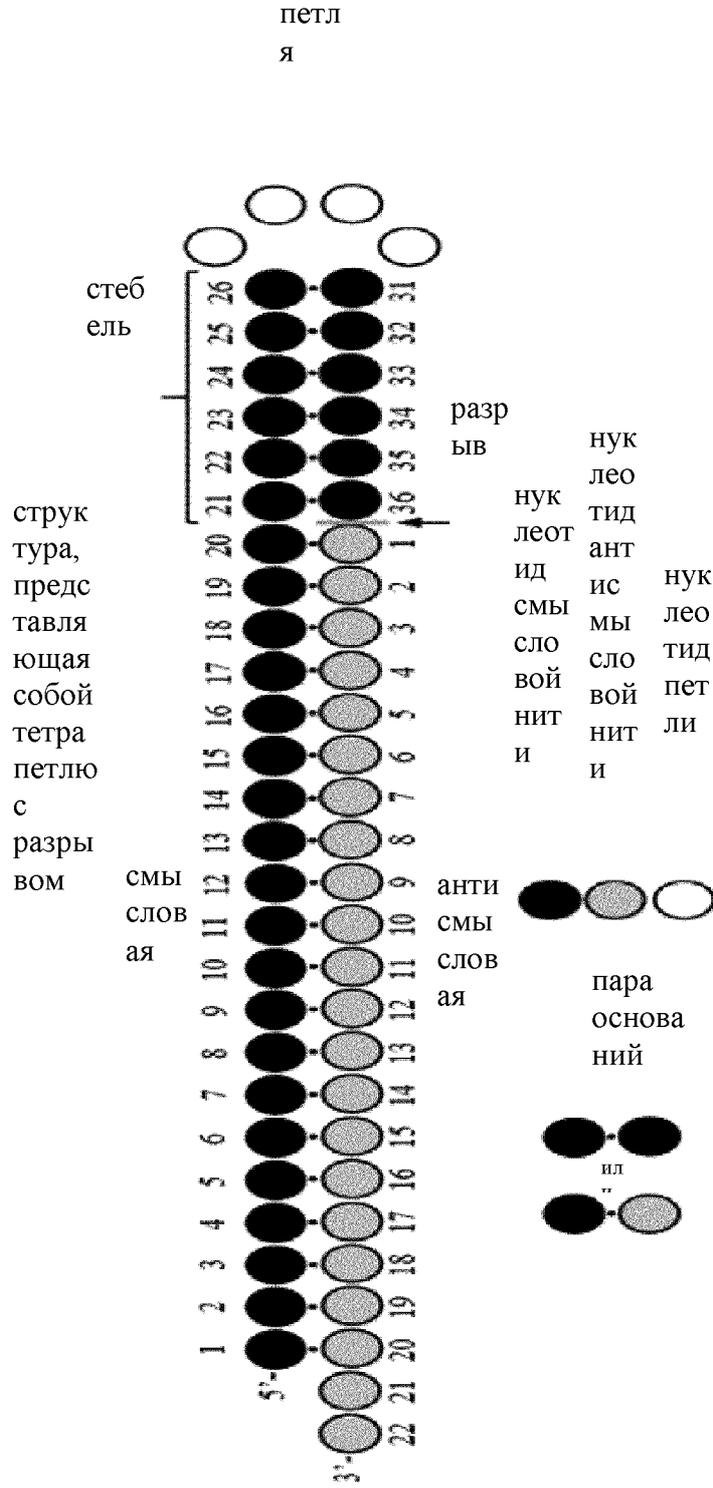
(iv) смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mU-mG-mU-mG-mC-mA-fC-fG-fA-fA-mU-mG-mA-mC-mU-mG-mU-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1018), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-[Me-фосфонат-4O-mUs]-fAs-fAs-fC-fA-mG-fU-mC-mA-fU-mU-mC-mG-fU-mG-mC-mA-mC-mA-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1106), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфотиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



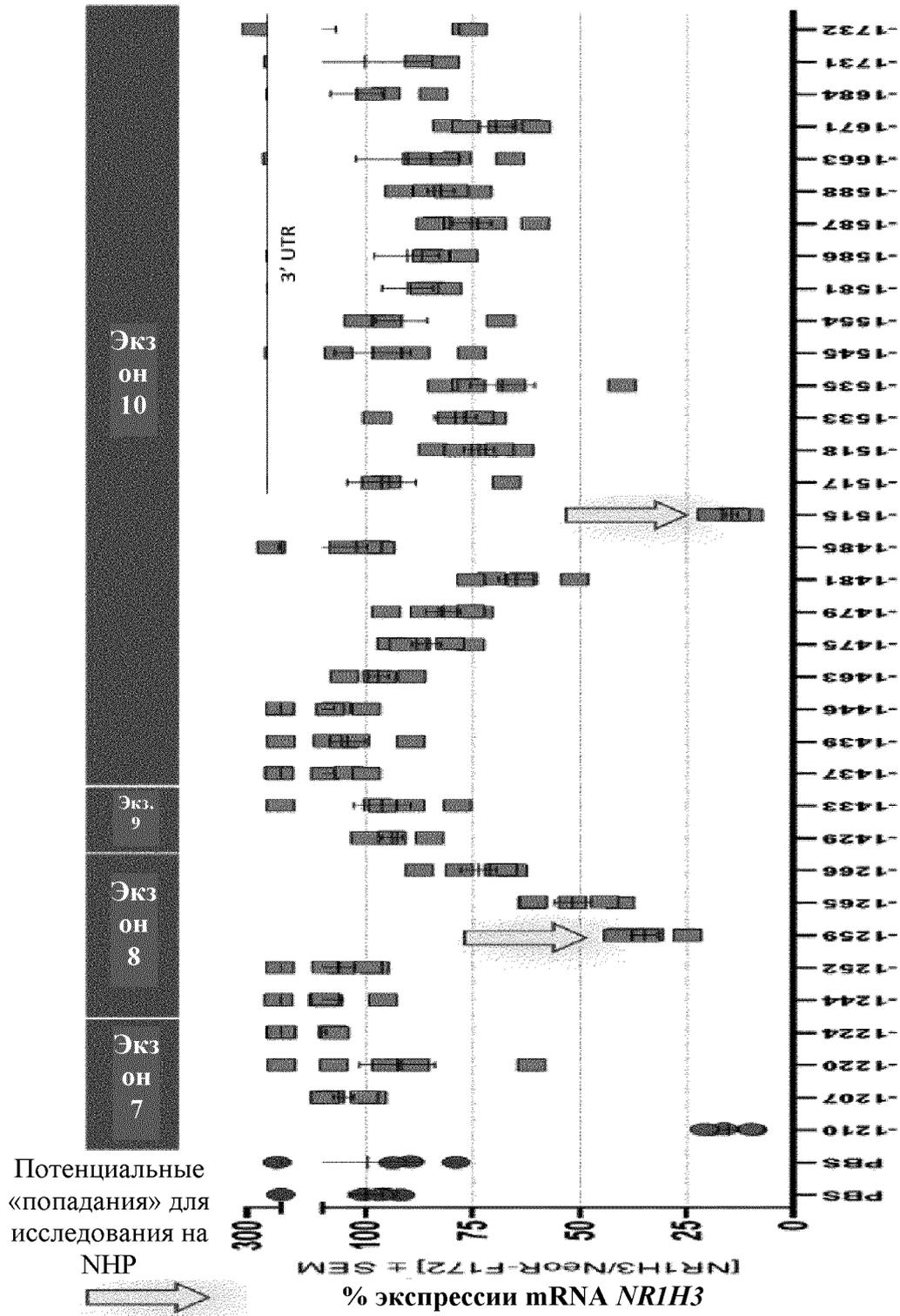
где необязательно олигонуклеотид представляет собой субстрат эндонуклеазы Dicer.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1—13 и фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или вспомогательное вещество.

16. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 1—13 или фармацевтическая композиция по п. 14 для применения в лечении неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), рассеянного склероза или системной красной волчанки.



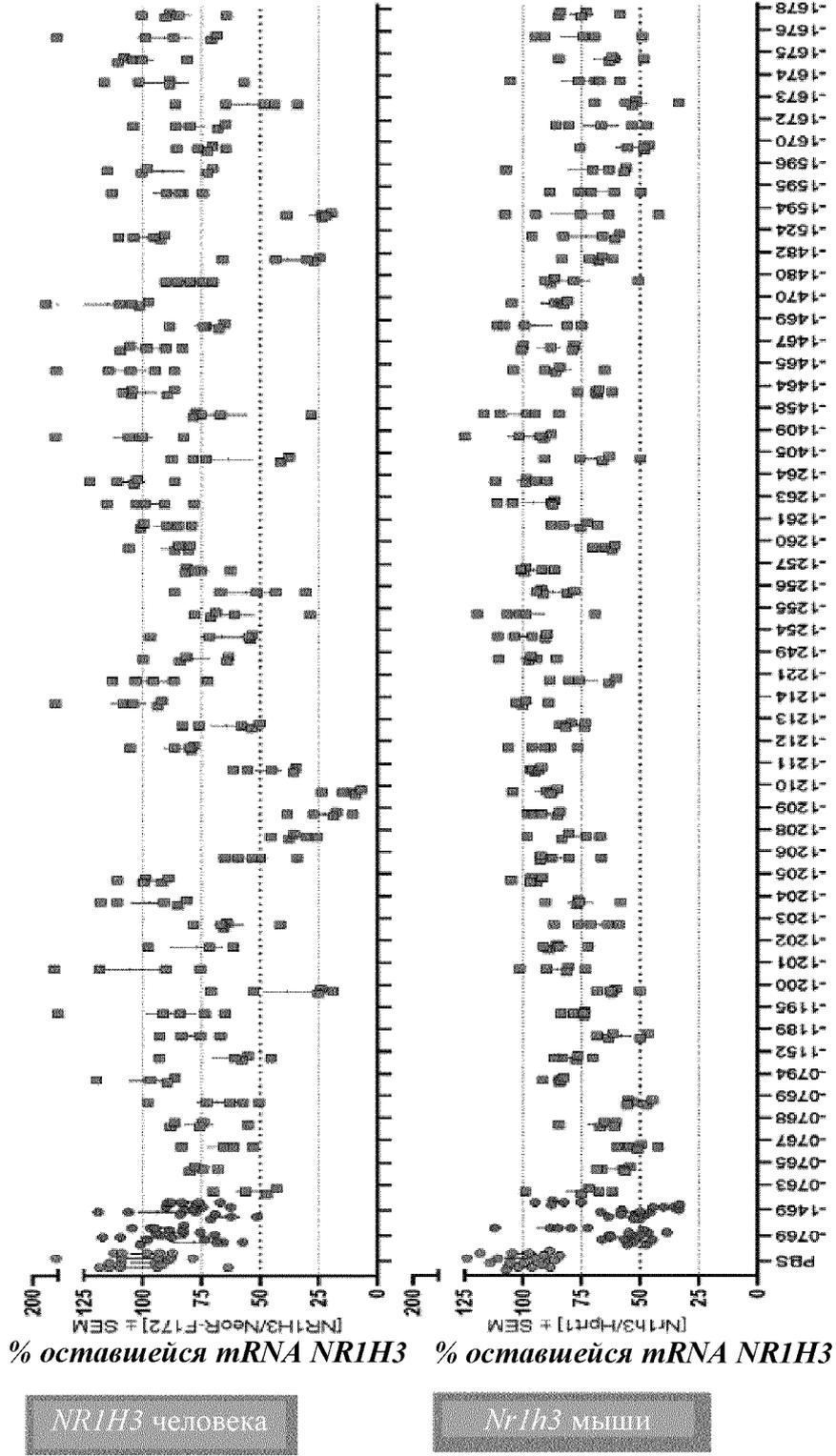
Фиг. 1А



Потенциальность mRNA NR1H3 человека

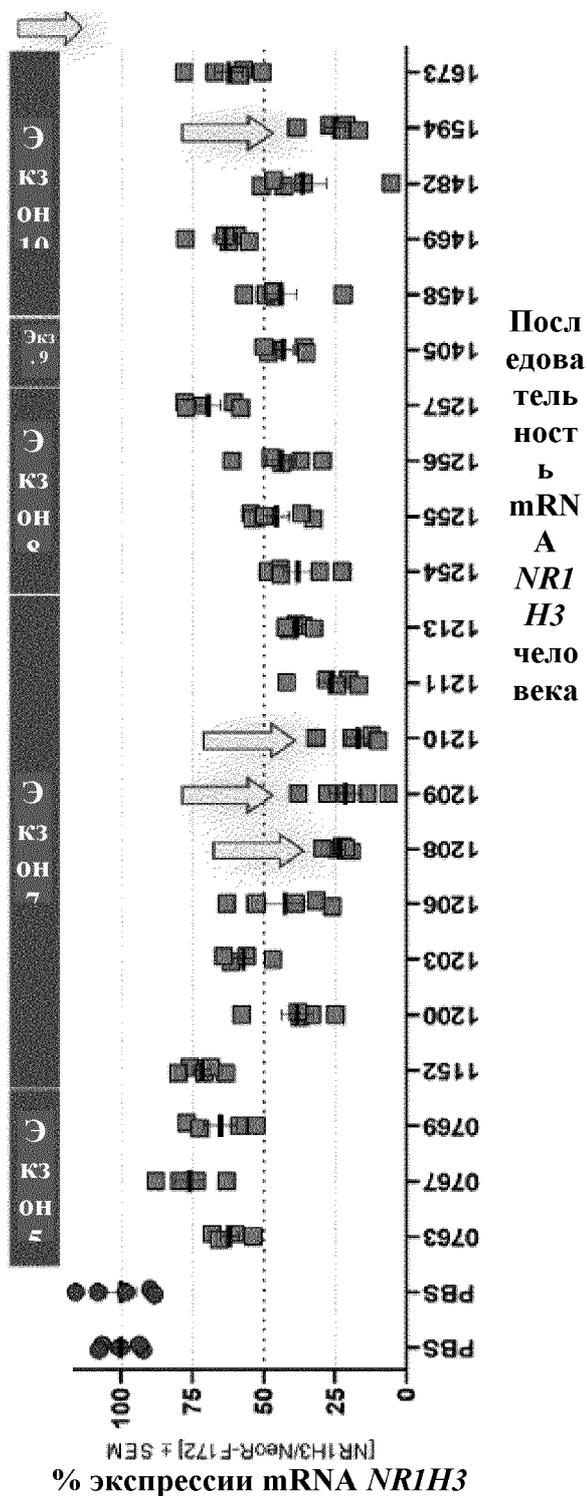
Фиг. 3 1B

Э КЗ ОН 10
 Э КЗ ОН 9
 Э КЗ ОН 6
 Э КЗ ОН 7
 Э КЗ ОН 7

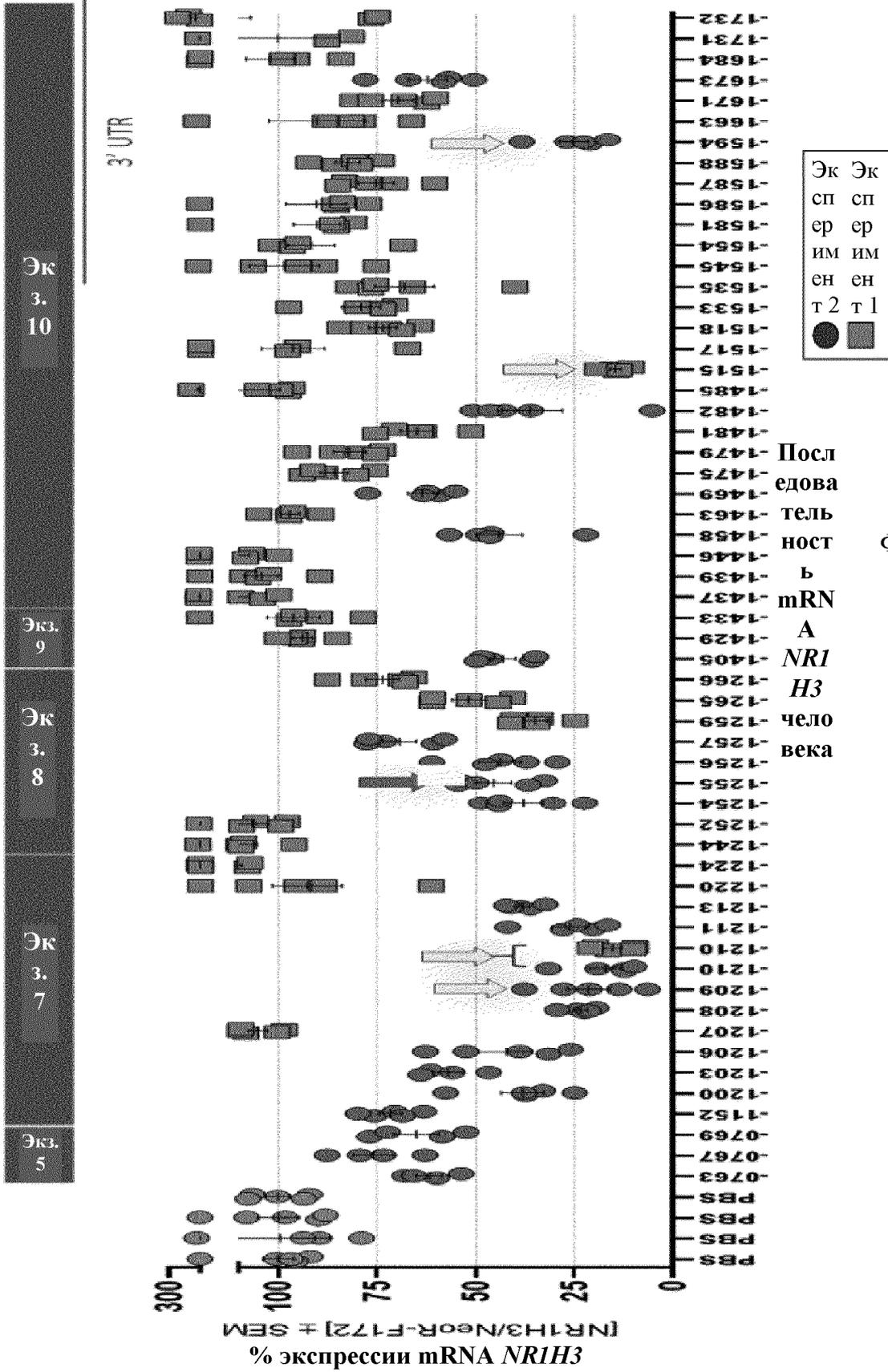


Фиг. 2

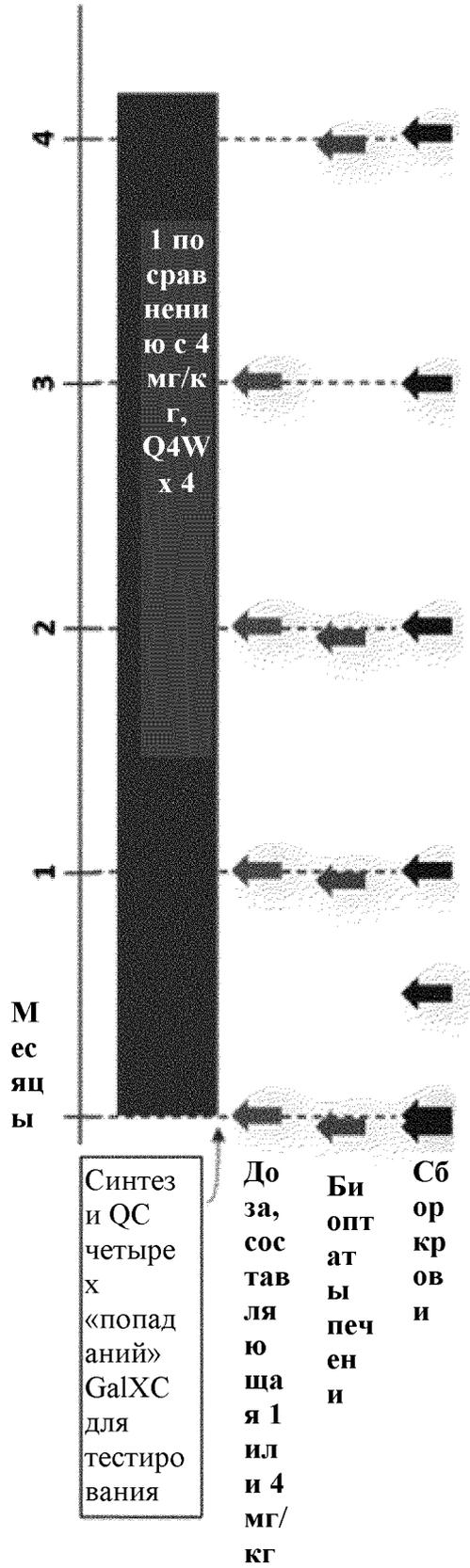
Потенциальные
«попадания» для
исследования на
NHP



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг.
5