

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393354** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.04.27

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

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ HSD17B13**

(31) **62/783,680; 62/825,581; 62/827,524**

(32) **2018.12.21; 2019.03.28; 2019.04.01**

(33) **US**

(62) **202191657; 2019.12.20**

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

(72) Изобретатель:

**Фрейер Сьюзан М., Мюррей Сюзан Ф.
(US)**

(74) Представитель:

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

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

A2

202393354

202393354

A2

МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ HSD17B13**Перечень последовательностей**

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронной
5 форме. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием
BIOL0350SEQ, созданного 23 октября 2023 г., размер которого составляет 2807 кБ.
Информация из перечня последовательностей в электронной форме включена в данный
документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

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

Предпосылки изобретения

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

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

Краткое описание изобретения

30 В определенных вариантах осуществления, представленных в данном документе,
представлены соединения и способы снижения количества или активности mRNA
HSD17B13, а в определенных вариантах осуществления – снижения количества или
активности белка HSD17B13 в клетке или у животного. В определенных вариантах

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

Определенные варианты осуществления, представленные в данном документе, направлены на эффективные и переносимые соединения и композиции, применимые для подавления экспрессии HSD17B13, которые могут быть применимы для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений или замедления прогрессирования заболеваний печени. Определенные варианты осуществления, предусматриваемые в данном документе, направлены на соединения и композиции, которые являются более эффективными или имеют большее терапевтическое значение, чем публично раскрытые соединения.
20
25

Подробное описание

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

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

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

15 *Определения*

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения.

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

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

“2’-О-метоксиэтил” (также 2’-МОЕ) относится к 2’-O(CH₂)₂-OCH₃) вместо группы 2’-ОН рибозильного кольца. 2’-О-метоксиэтил-модифицированный сахар является модифицированным сахаром.

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

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

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

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

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

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

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

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

“Уменьшение интенсивности проявлений” относится к улучшению или ослаблению по меньшей мере одного показателя, признака или симптома ассоциированного заболевания, нарушения или состояния. В определенных вариантах осуществления

уменьшение интенсивности проявлений включает задержку или замедление прогрессирования или снижение степени тяжести одного или нескольких проявлений состояния или заболевания. Прогрессирование или степень тяжести проявлений может определяться с помощью субъективных или объективных показателей, которые известны 5 специалистам в данной области.

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

10 “Антисмысловая активность” означает любую поддающуюся обнаружению и/или измерению активность, связанную с гибридизацией антисмыслового соединения с его нуклеиновой кислотой-мишенью. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность представляет собой уменьшение количества или экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой- 15 мишенью, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени или уровнями белка-мишени в отсутствие антисмыслового соединения для мишени.

“Антисмысловое соединение” означает соединение, содержащее олигонуклеотид и необязательно один или несколько дополнительных компонентов, таких как конъюгированная группа или концевая группа. Примеры антисмысловых соединений 20 включают одонитевые и дунитевые соединения, такие как олигонуклеотиды, рибозимы, siRNA, shRNA, ssRNA и соединения, активность которых зависит от степени занятости активных центров.

“Антисмысловое подавление” означает снижение уровней нуклеиновой кислоты-мишени в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного нуклеиновой кислоте-мишени, по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени в отсутствие антисмыслового соединения. 25

“Антисмысловые механизмы” представляют собой все такие механизмы, предполагающие гибридизацию соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью, где результатом или эффектом гибридизации является либо разрушение мишени, либо занятие 30 мишени с сопутствующей блокировкой клеточного механизма, предполагающего, например, транскрипцию или сплайсинг.

“Антисмысловой олигонуклеотид” означает олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени или ее области или сегменту. В определенных вариантах осуществления

антисмысловой олигонуклеотид способен к специфической гибридизации с нуклеиновой кислотой-мишенью или ее областью или сегментом.

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

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

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

“сEt” или “конформационно ограниченный этилом” означает бициклический рибозильный сахарный фрагмент, где второе кольцо бициклического сахара образовано посредством мостика, соединяющего 4'-атом углерода и 2'-атом углерода, при этом мостик имеет формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2' и при этом метильная группа мостика находится в *S*-конфигурации.

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

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

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

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

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

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

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

30 “Конъюгированная группа” означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду. Конъюгированные группы содержат конъюгированный компонент и конъюгирующий линкер, который присоединяет конъюгированный компонент к олигонуклеотиду.

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

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

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

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

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

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

30 “Доза” означает определенное количество соединения или фармацевтического средства, предоставляемое за одно введение или за определенный период времени. В определенных вариантах осуществления дозу можно вводить в виде двух или более болюсов, таблеток или инъекций. Например, в определенных вариантах осуществления, если необходимо подкожное введение, для необходимой дозы может потребоваться объем,

который трудно вместить в одну инъекцию. В таких вариантах осуществления для достижения необходимой дозы можно применять две или более инъекции. В определенных вариантах осуществления дозу можно вводить за две или более инъекции для сведения к минимуму реакции в месте инъекции у индивидуума. В других вариантах осуществления

5 соединение или фармацевтическое средство вводят путем инфузии в течение длительного периода времени или непрерывно. Дозы могут быть указаны в виде количества фармацевтического средства в час, день, неделю или месяц.

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

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

“Эффективное количество” означает количествосоединения, достаточное для

15 осуществления необходимого физиологического результата у индивидуума, нуждающегося в средстве. Эффективное количество может варьироваться для индивидуумов в зависимости от состояния здоровья и физического состояния индивидуума, подлежащего лечению, таксономической группы индивидуумов, подлежащих лечению, состава композиции, оценки медицинского состояния индивидуума,

20 а также других учитываемых факторов.

“Эффективность” означает способность обеспечивать желаемый эффект.

“Экспрессия” включает в себя все функции, посредством которых закодированная в гене информация преобразуется в присутствующие и функционирующие в клетке

25 структуры. Такие структуры включают без ограничения продукты транскрипции и трансляции.

“Гэпмер” означает олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую несколько нуклеозидов, которые способствуют расщеплению под действием РНКазы Н, расположенную между внешними областями, имеющими один или несколько нуклеозидов, где нуклеозиды, образующие внутреннюю область, химически отличаются от нуклеозида

30 или нуклеозидов, образующих внешние области. Внутренняя область может называться “гэпом”, а внешние области могут называться “флангами”.

“HSD17B13” означает любую нуклеиновую кислоту или белок HSD17B13. “Нуклеиновая кислота HSD17B13” означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую HSD17B13. Например, в определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота

HSD17B13 включает последовательность ДНК, кодирующую HSD17B13, последовательность РНК, транскрибируемую из ДНК, кодирующей HSD17B13 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны), и последовательность mRNA, кодирующую HSD17B13. “mRNA HSD17B13” означает mRNA, кодирующую белок HSD17B13. Мишень может быть указана в верхнем или нижнем регистре.

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

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

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

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

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

“Межнуклеозидная связь” означает группу или связь, которые образуют ковалентную связь между примыкающими друг к другу нуклеозидами в олигонуклеотиде. “Модифицированная межнуклеозидная связь” означает любую межнуклеозидную связь,

отличную от встречающейся в природе фосфатной межнуклеозидной связи. Нефосфатные связи называются в данном документе модифицированными межнуклеозидными связями.

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

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

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

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

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

“МОЕ” означает метоксиэтил.

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

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

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

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

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

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

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

30 “Нуклеозид” означает соединение, содержащее нуклеиновое основание и сахарный фрагмент. Нуклеиновое основание и сахарный фрагмент независимо друг от друга являются немодифицированными или модифицированными. “Модифицированный нуклеозид” означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают в себя нуклеозиды с удаленными азотистыми основаниями, у которых отсутствует нуклеиновое основание.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 аминотрансферазы в сыворотке крови могут указывать на гепатотоксичность или аномалию функционирования печени. Например, повышенные уровни билирубина могут указывать на гепатотоксичность или аномалию функционирования печени.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Определенные варианты осуществления

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

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

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

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

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

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

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

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

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

имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований, указанную под любым из номеров 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является

5 одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых

10 оснований, состоящую из последовательности нуклеиновых оснований, указанной под любым из номеров 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым.

15 Определенные варианты осуществления предусматривают соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 3095-3369, 3371-7564, 7565-7672, 7673-8777, 8778-8909, 8910-

20 10401, 10402-10508, 10509-12040, 12041-12178, 12179-15641, 15642-15758, 15759-20692 или 20693-22212 в SEQ ID NO: 2, где указанный модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой антисмысловое соединение или

25 олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединение является одонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

30 В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 1-46, 58-142, 1-142, 74-89, 154-197, 154-234, 200-232, 218-234, 240-

345, 254-269, 354-746, 354-830, 519-534, 565-580, 603-628, 693-716, 734-750, 734-830, 749-828, 835-862, 835-957, 966-1044, 1017-1043, 1054-1106, 1055-1070, 1075-1169, 1074-1132, 1136-1169, 1175-1218, 1180-1217, 1250-1292, 1251-1279, 1296-1146, 1296-1448, 1308-1448, 1461-1481, 1461-1519, 1461-1647, 1461-1646, 1483-1535, 1538-1646, 1544-1561, 1597-1645, 5 1654-1685, 1654-1817, 1702-1817, 1705-1741, 1748-2211, 2174-2219, 2240-2272, 2244-2272, 2349-2370, 2350-2371, или 2378-2394 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления соединение содержит 10 модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 1-46, 58-142, 1-142, 74-89, 154-197, 154-234, 200-232, 218-234, 240-345, 254-269, 354-746, 354-830, 519-534, 565-580, 603-628, 693-716, 734-750, 734-830, 749-15 828, 835-862, 835-957, 966-1044, 1017-1043, 1054-1106, 1055-1070, 1075-1169, 1074-1132, 1136-1169, 1175-1218, 1180-1217, 1250-1292, 1251-1279, 1296-1146, 1296-1448, 1308-1448, 1461-1481, 1461-1519, 1461-1647, 1461-1646, 1483-1535, 1538-1646, 1544-1561, 1597-1645, 1654-1685, 1654-1817, 1702-1817, 1705-1741, 1748-2211, 2174-2219, 2240-2272, 2244-2272, 2349-2370, 2350-2371, или 2378-2394 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, 20 характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления соединения нацеливаются на участок в пределах нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 25 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 30 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099, 6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275,

6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621,
6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811,
6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930, 7101-7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441,
7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676,
5 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968,
7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151,
8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220, 8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297,
8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910,
8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275,
10 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446, 9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678,
9588-9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-
10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233,
10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-
10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993,
15 10971-11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-
11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323,
11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-
11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909,
11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-
20 12531, 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742,
12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-
13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107,
14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-
14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815,
25 14541-14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-
15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399,
15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-
15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206,
16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-
30 16439, 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920,
16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-
17159, 17227-17254, 17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945,
17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-
18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712,

18662-18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888, 18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842, 19815-19875, 19860-19951, 19887-19951, 19970-19985, 19970-20054, 19999-20024, 20037-20061, 20087-20102, 20109-20153, 5 20087-20207, 20172-20212, 20356-20438, 20248-20437, 20248-20264, 20470-20508, 20481-20507, 20571-20623, 20571-20644, 20685-20700, 20706-21032, 20706-20772, 20781-20859, 20869-20984, 20990-21033, 21065-21102, 21065-21263, 21092-21632, 21276-21500, 21517-21632, 21989-22034, 22059-22087, или 22164-22209 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под 10 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления соединения имеют фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 15 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 20 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099, 6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 25 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275, 6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621, 6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811, 6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930, 7101-7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441, 7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676, 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 30 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968, 7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151, 8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220, 8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297, 8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910, 8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275, 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446,

9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678, 9588-9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233, 10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 5 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993, 10971-11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323, 11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909, 11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-10 12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-12531, 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742, 12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107, 14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 15 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815, 14541-14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399, 15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206, 16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-20 16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-16439, 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920, 16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-17159, 17227-17254, 17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945, 17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 25 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712, 18662-18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888, 18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842, 19815-19875, 19860-19951, 19887-19951, 19970-19985, 19970-20054, 19999-20024, 20037-20061, 20087-20102, 20109-20153, 20087-20207, 20172-20212, 20356-20438, 20248-30 20437, 20248-20264, 20470-20508, 20481-20507, 20571-20623, 20571-20644, 20685-20700, 20706-21032, 20706-20772, 20781-20859, 20869-20984, 20990-21033, 21065-21102, 21065-21263, 21092-21632, 21276-21500, 21517-21632, 21989-22034, 22059-22087, или 22164-22209 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления

такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из

5 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются последовательностью нуклеиновых оснований, являющейся комплементарной нуклеиновым основаниям 1323-1338, 1600-1615, 1627-1642 или 1782-1797 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований,

10 представленной под SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются последовательностью нуклеиновых оснований, содержащей фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 1323-1338, 1600-1615, 1627-

15 1642 или 1782-1797 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из

20 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются последовательностью нуклеиновых оснований, являющейся комплементарной нуклеиновым основаниям 3439-3454, 3552-3567, 3754-3769, 3963-3978, 4406-4421, 4123-

25 4138, 4139-4154, 4991-5006, 5045-5060, 5662-5677, 6476-6491, 6478-6493, 17992-18007, 21138-21153, 21415-21430, 21442-21457, или 21597-21612 в нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются

30 последовательностью нуклеиновых оснований, содержащей фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований, комплементарный фрагменту равной длины в пределах нуклеиновых оснований 3439-3454, 3552-3567, 3754-3769, 3963-3978, 4406-4421, 4123-4138, 4139-4154, 4991-5006, 5045-5060, 5662-5677, 6476-6491, 6478-6493, 17992-18007, 21138-21153, 21415-21430, 21442-21457 или 21597-21612 в

нуклеиновой кислоте HSD17B13, характеризующейся последовательностью нуклеиновых оснований, представленной под SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой антисмысловые соединения, олигомерные соединения или олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных нуклеозидов.

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления любой из вышеперечисленных модифицированных олигонуклеотидов содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

где гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность, указанную под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления модифицированный

олигонуклеотид имеет длину 16-30 связанных нуклеозидов, при этом характеризуясь последовательностью нуклеиновых оснований, содержащей последовательность нуклеиновых оснований, указанную под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет длину 16 связанных нуклеозидов, при этом характеризуясь последовательностью нуклеиновых оснований, состоящей из последовательности, указанной под любым из SEQ ID NO: 8-2896.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

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

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

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

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

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

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

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

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

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

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и при этом гэп-сегмент в направлении от 5'- к 3'-концу состоит из одного дезоксинуклеозида, одного 2'-О-метилнуклеозида и восьми дезоксинуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов содержит сEt-сахар; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-30 связанных

нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов.

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

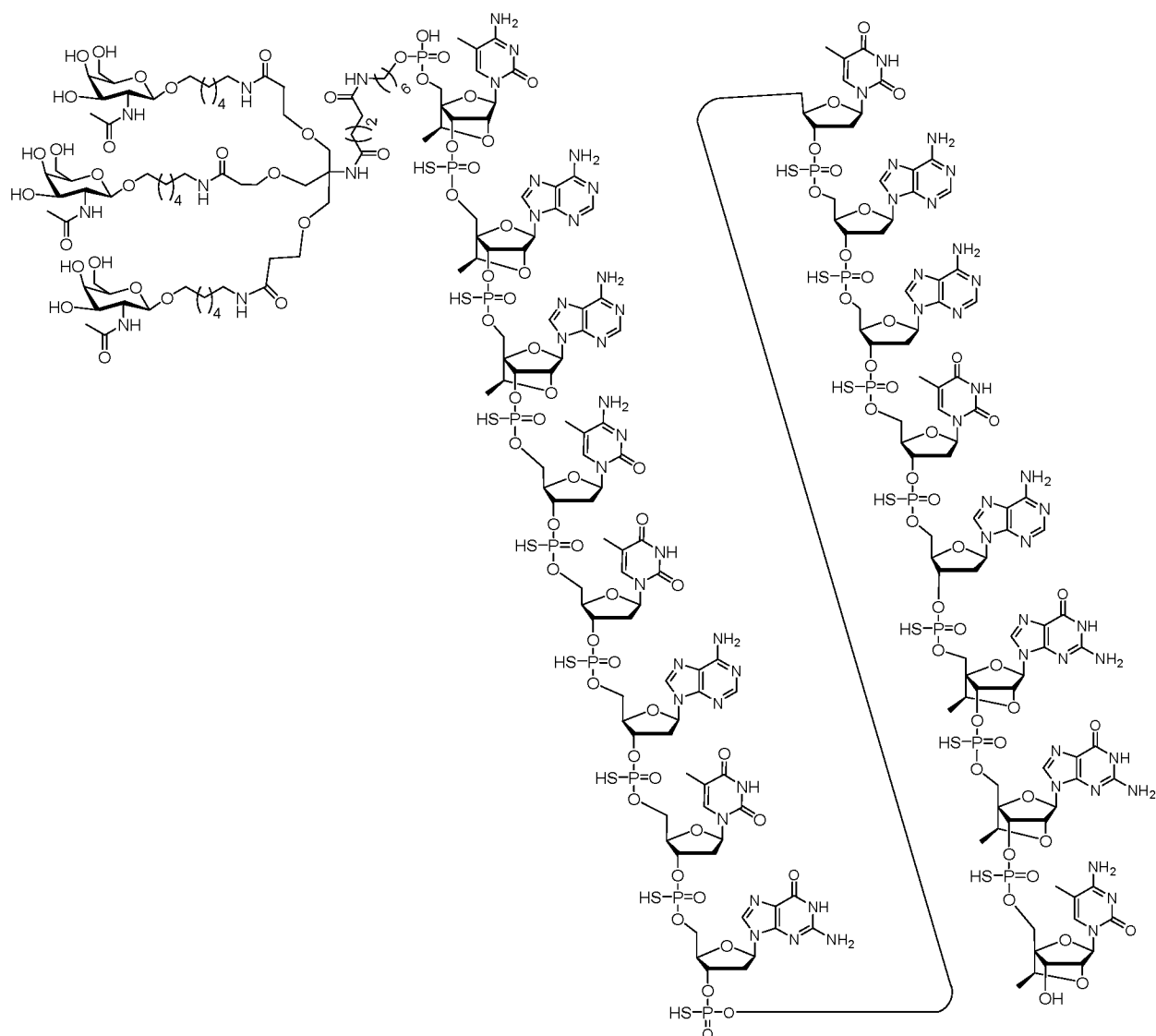
10 В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединение может быть однонитевым. В определенных вариантах осуществления соединение содержит дезоксирибонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления соединение является двунитевым. В определенных вариантах осуществления соединение является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

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

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

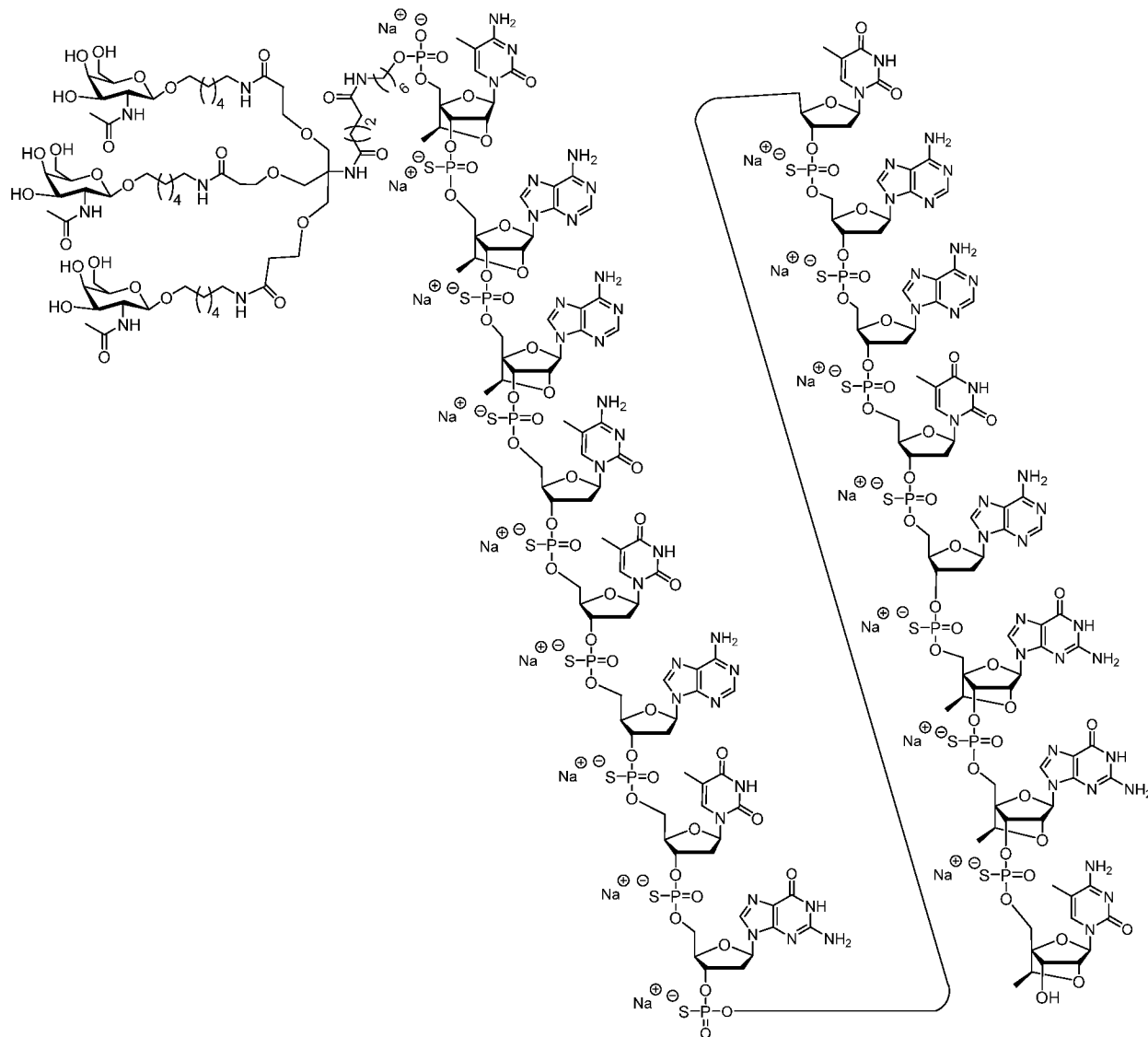
30 В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, предусмотренные в данном документе, содержат фармацевтически приемлемую соль модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соль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

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2990), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляет собой калиевую соль.

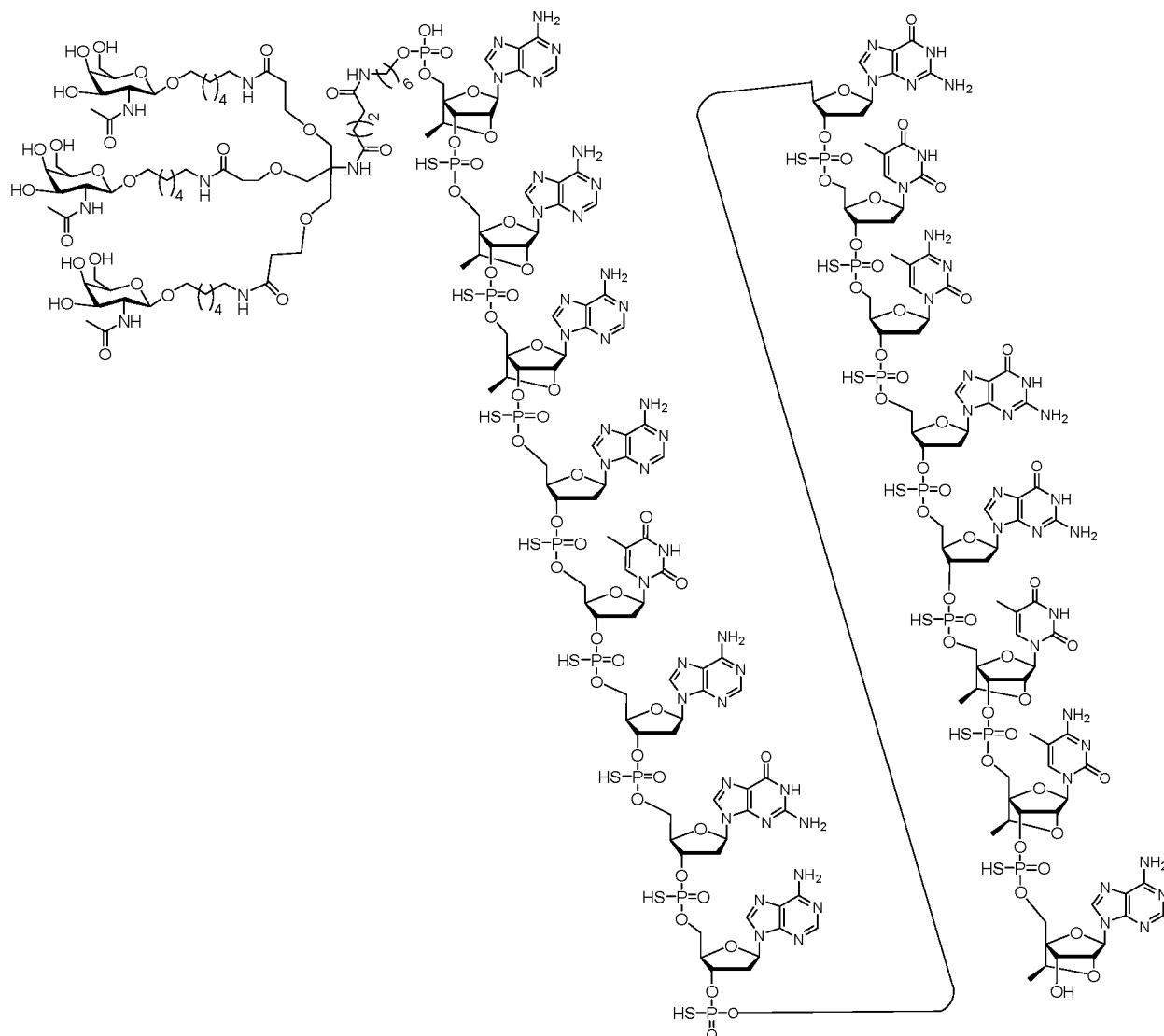
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

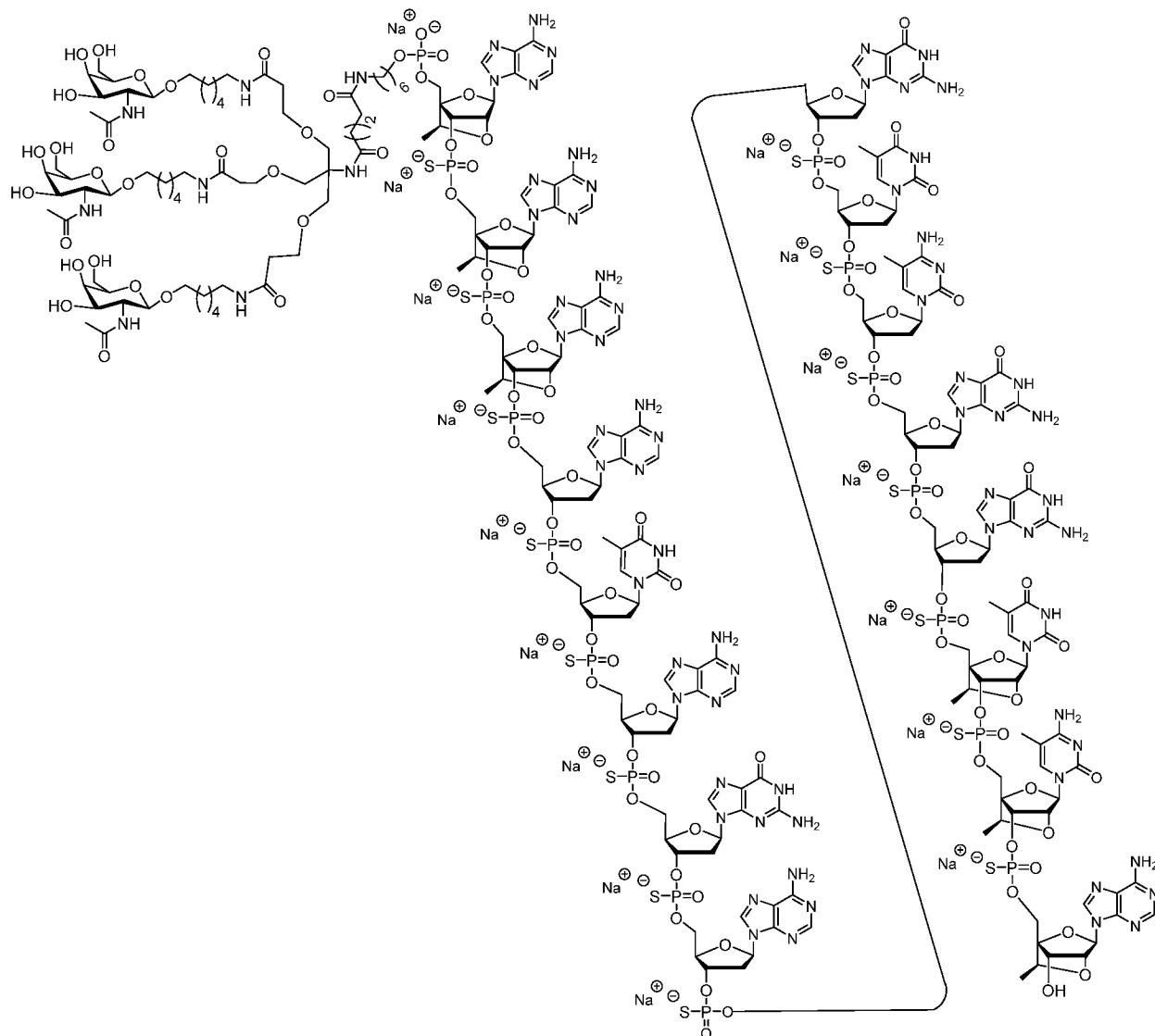
(SEQ ID NO: 2990).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2991), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

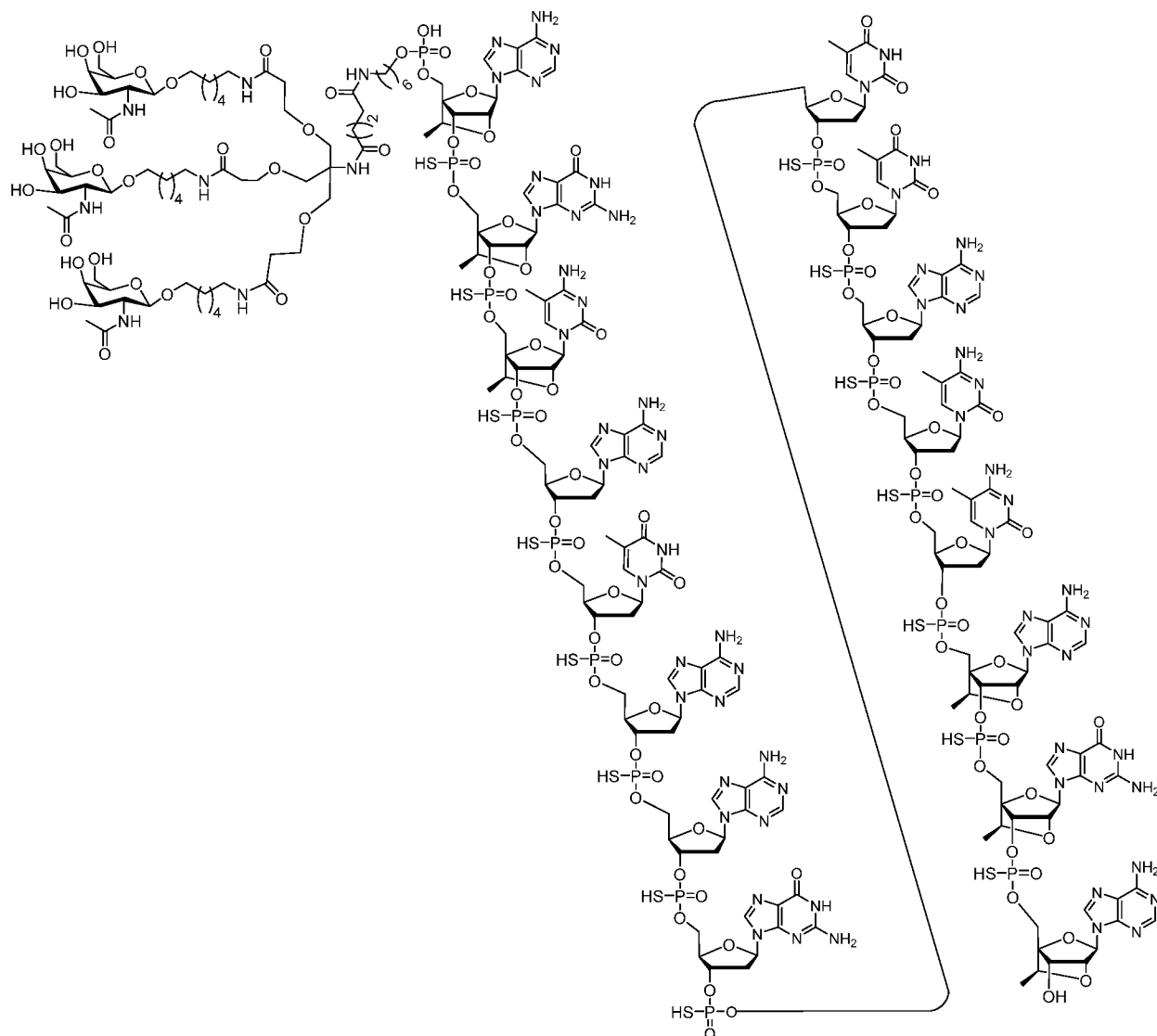
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

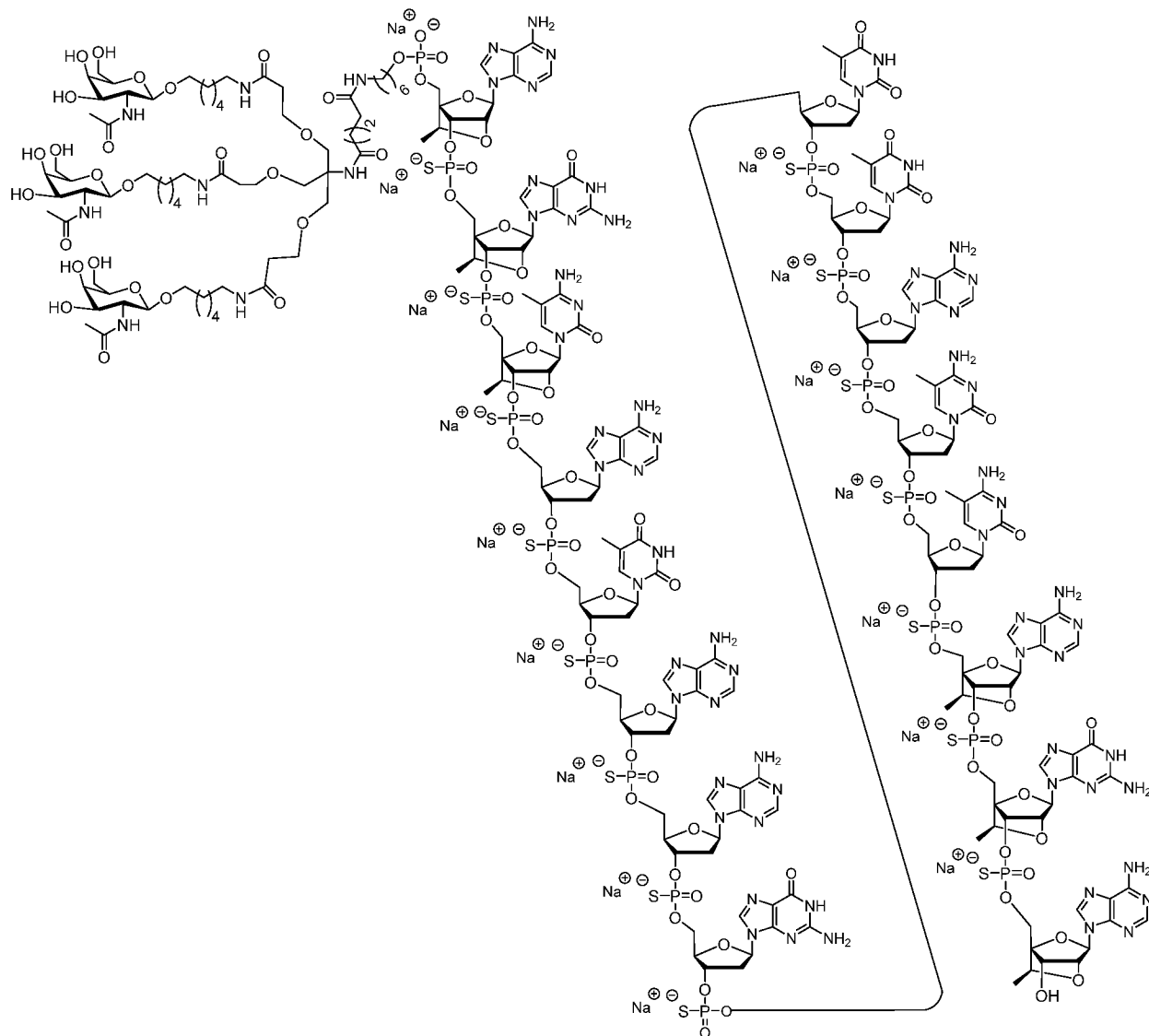
(SEQ ID NO: 2991).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2992), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

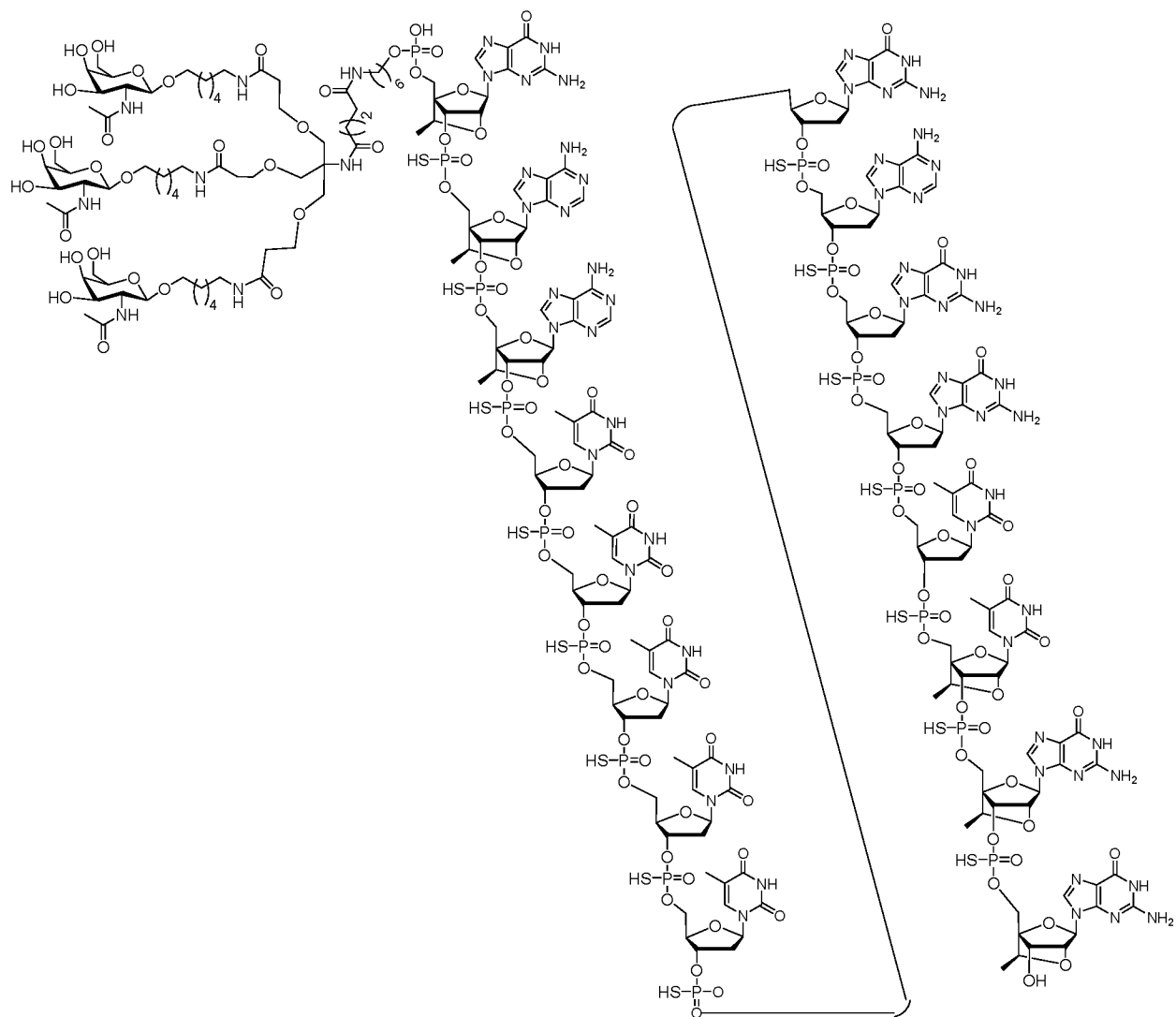
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

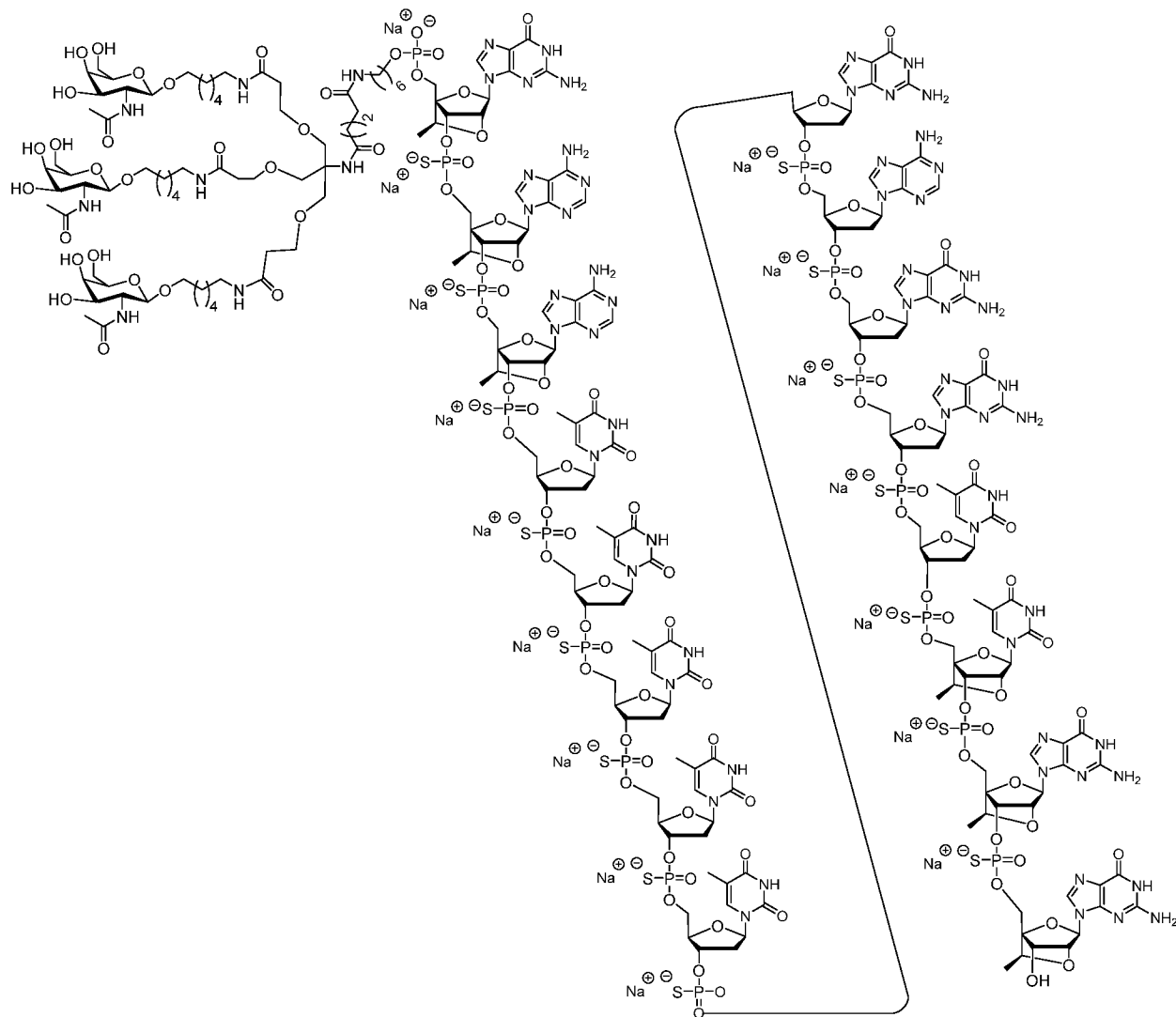
(SEQ ID NO: 2992).

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



- 5 (SEQ ID NO: 2993), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

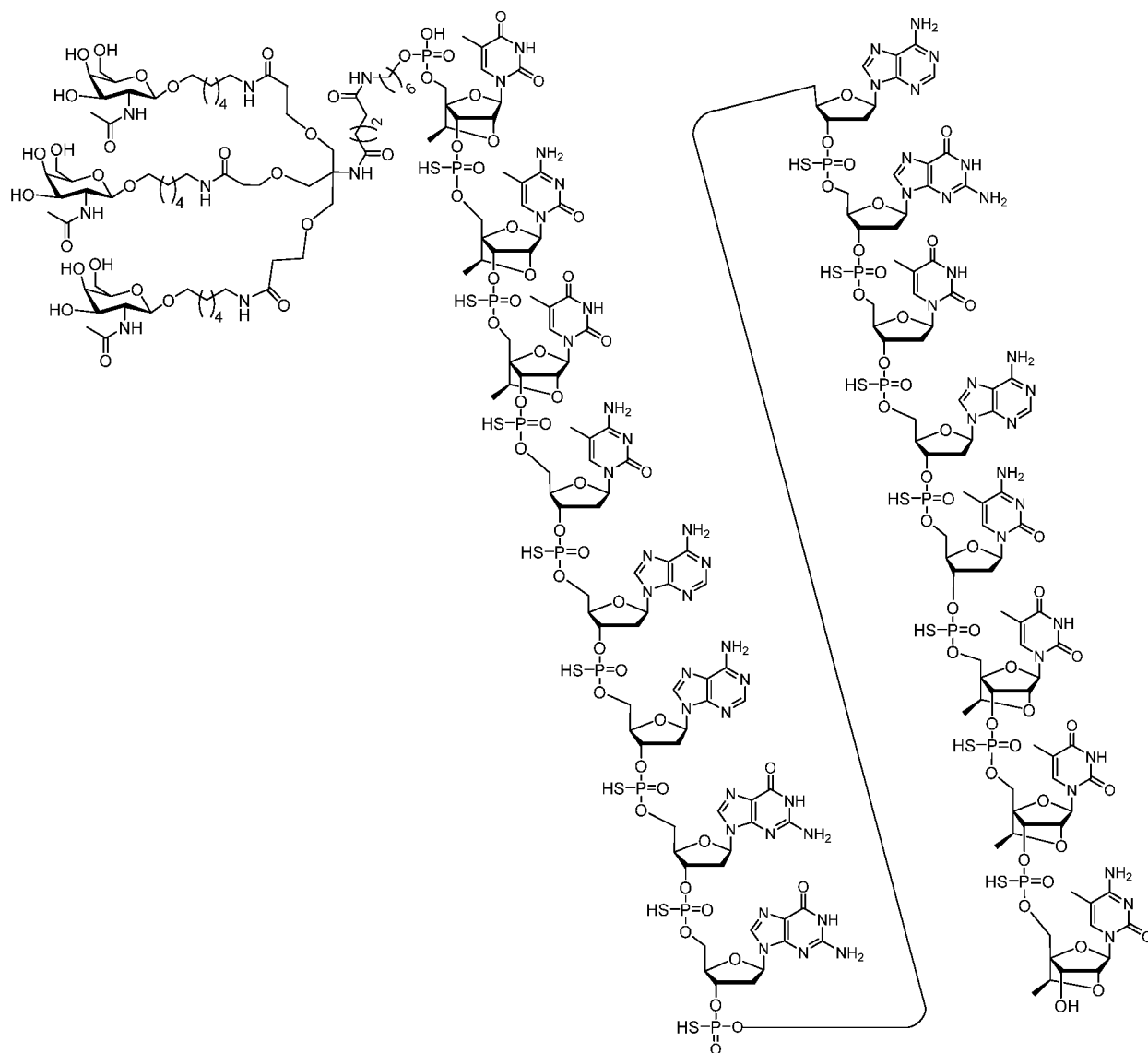
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

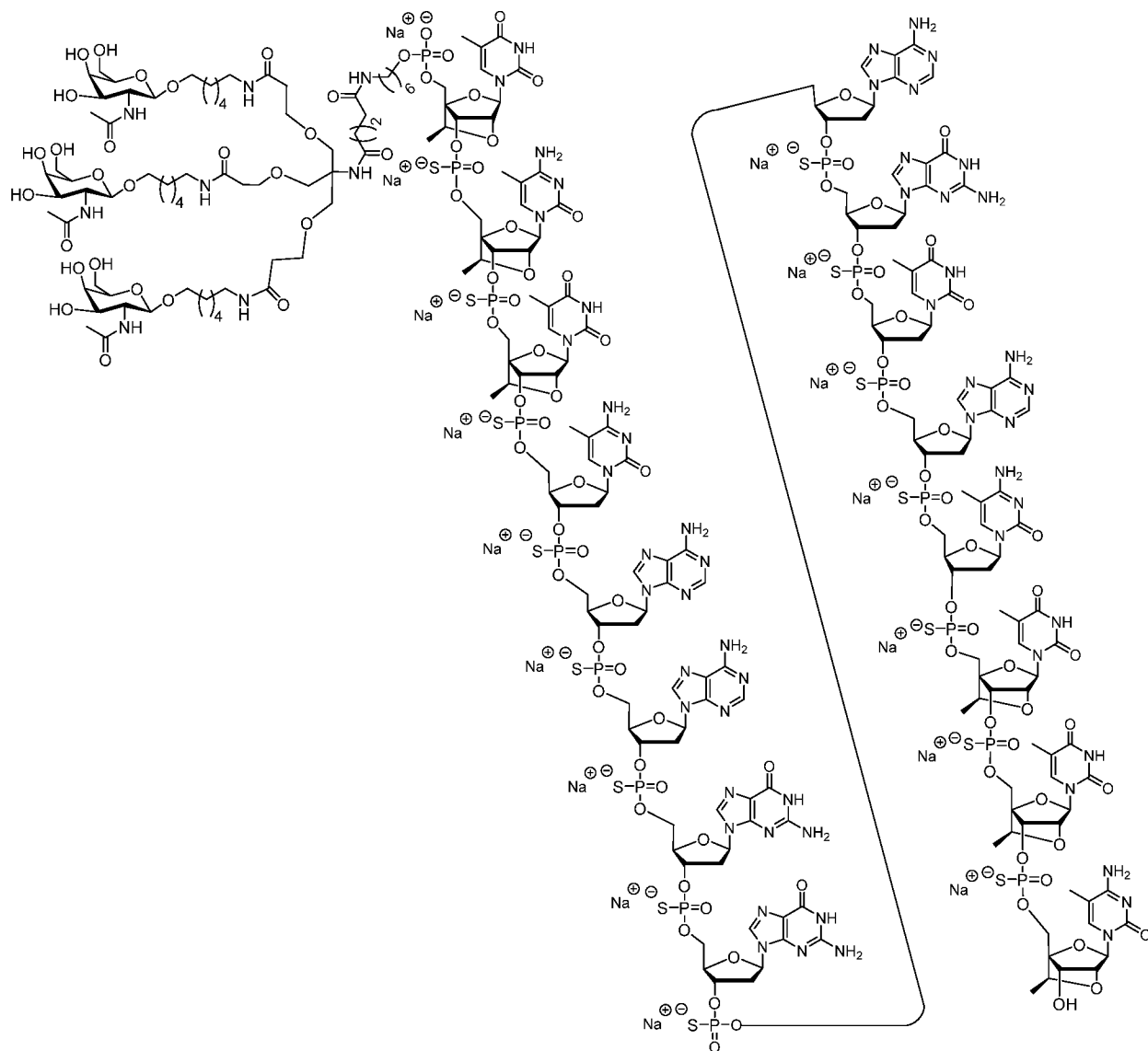
(SEQ ID NO: 2993).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2994), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

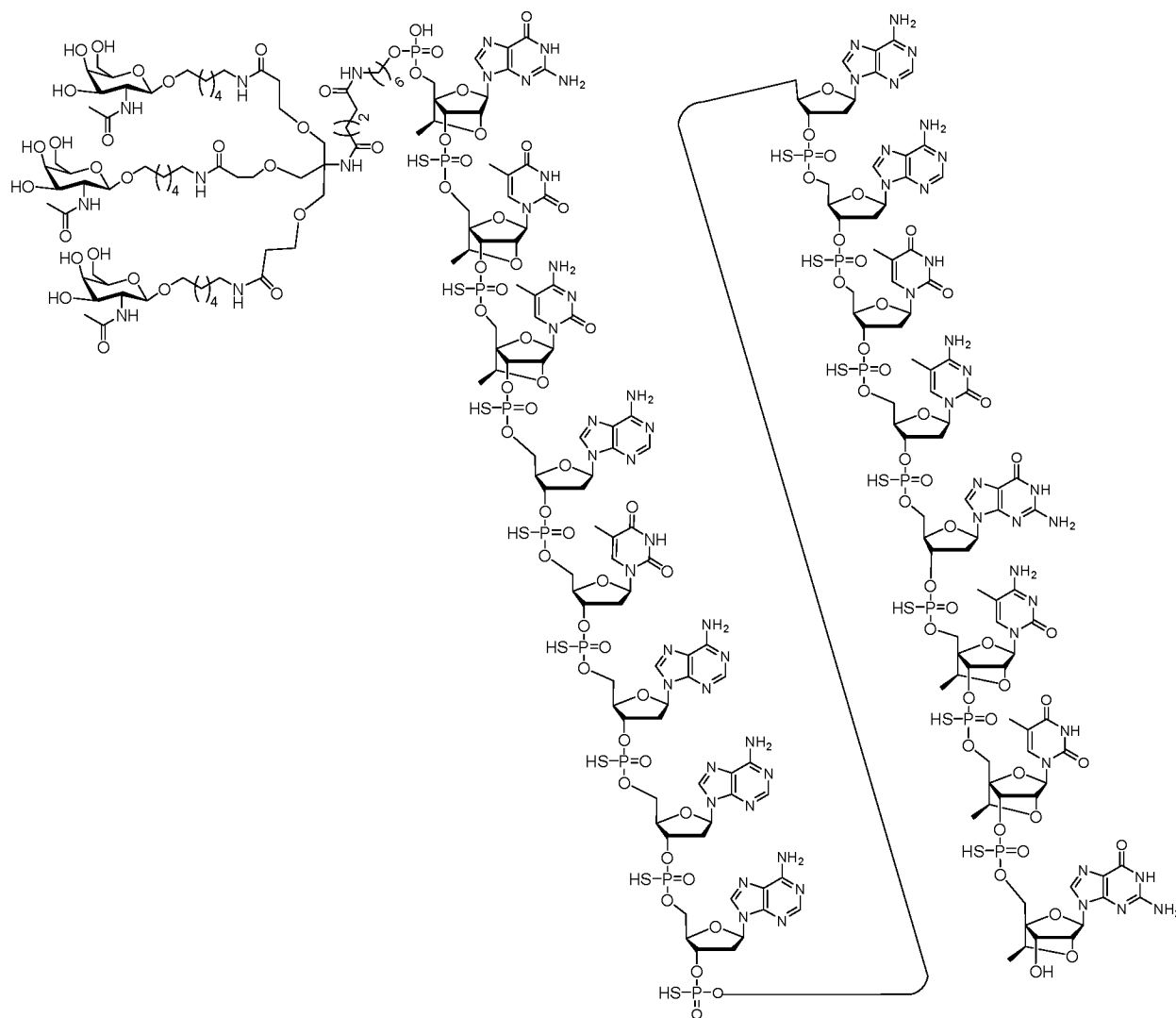
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

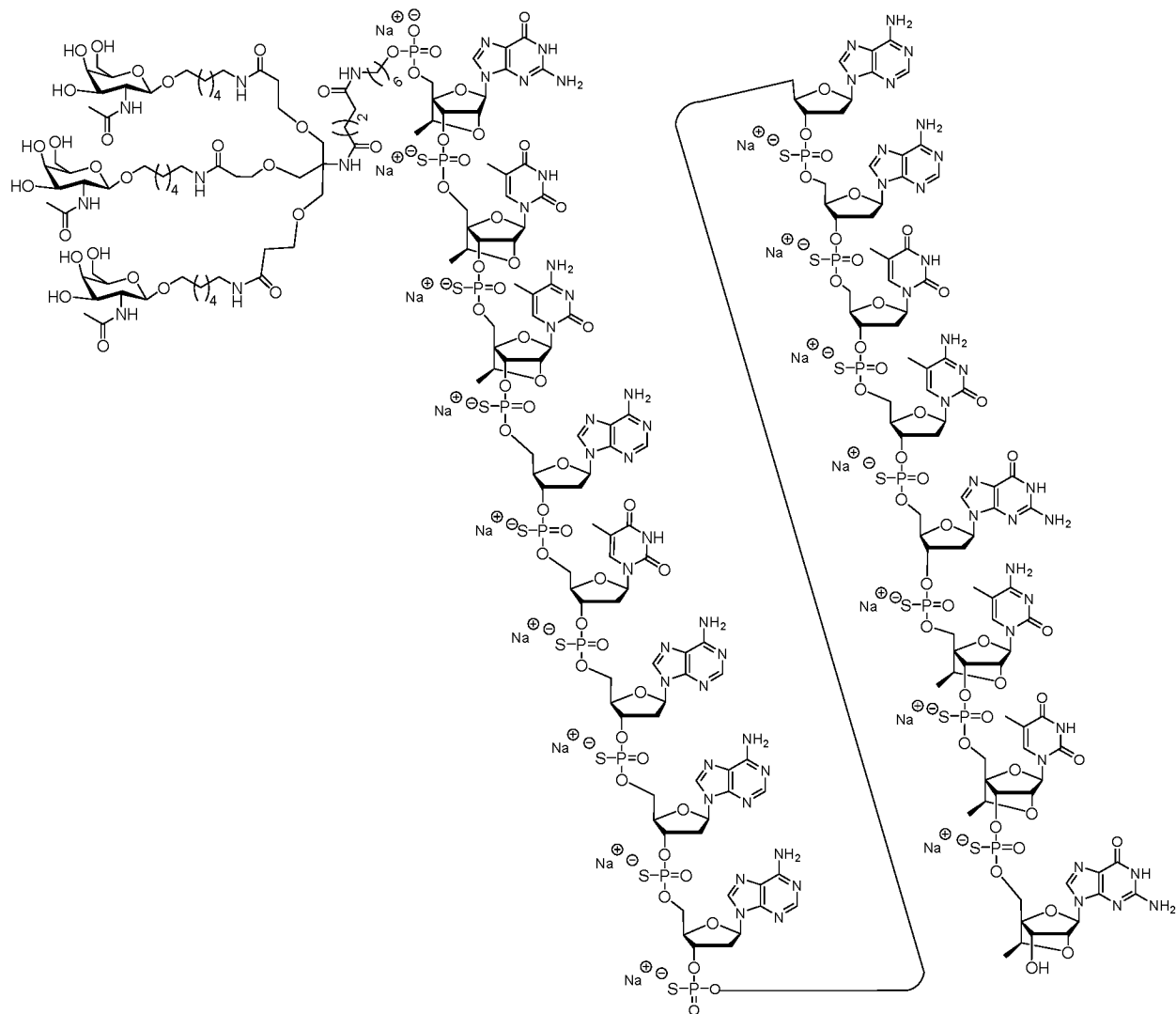
(SEQ ID NO: 2994).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2995), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

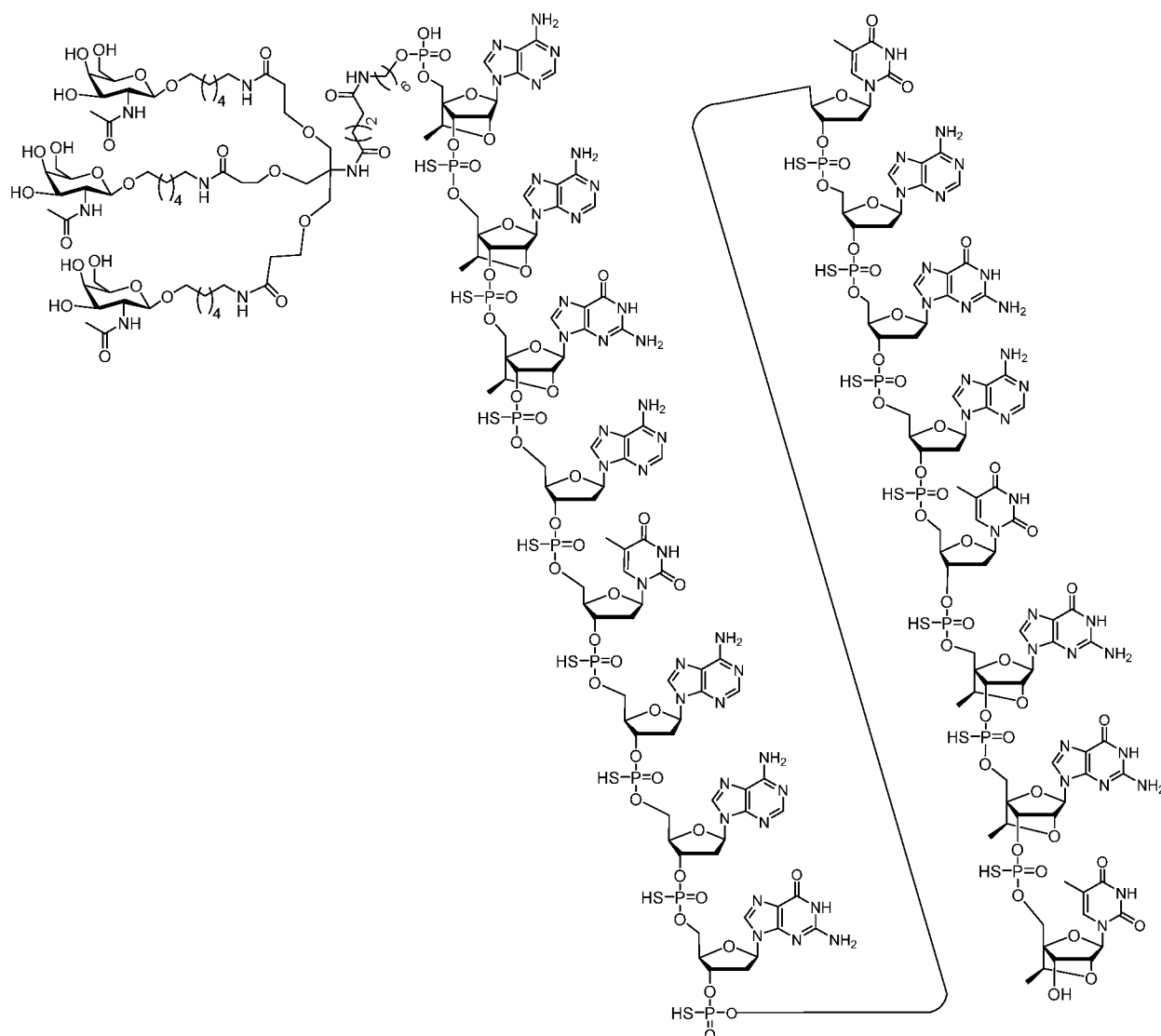
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

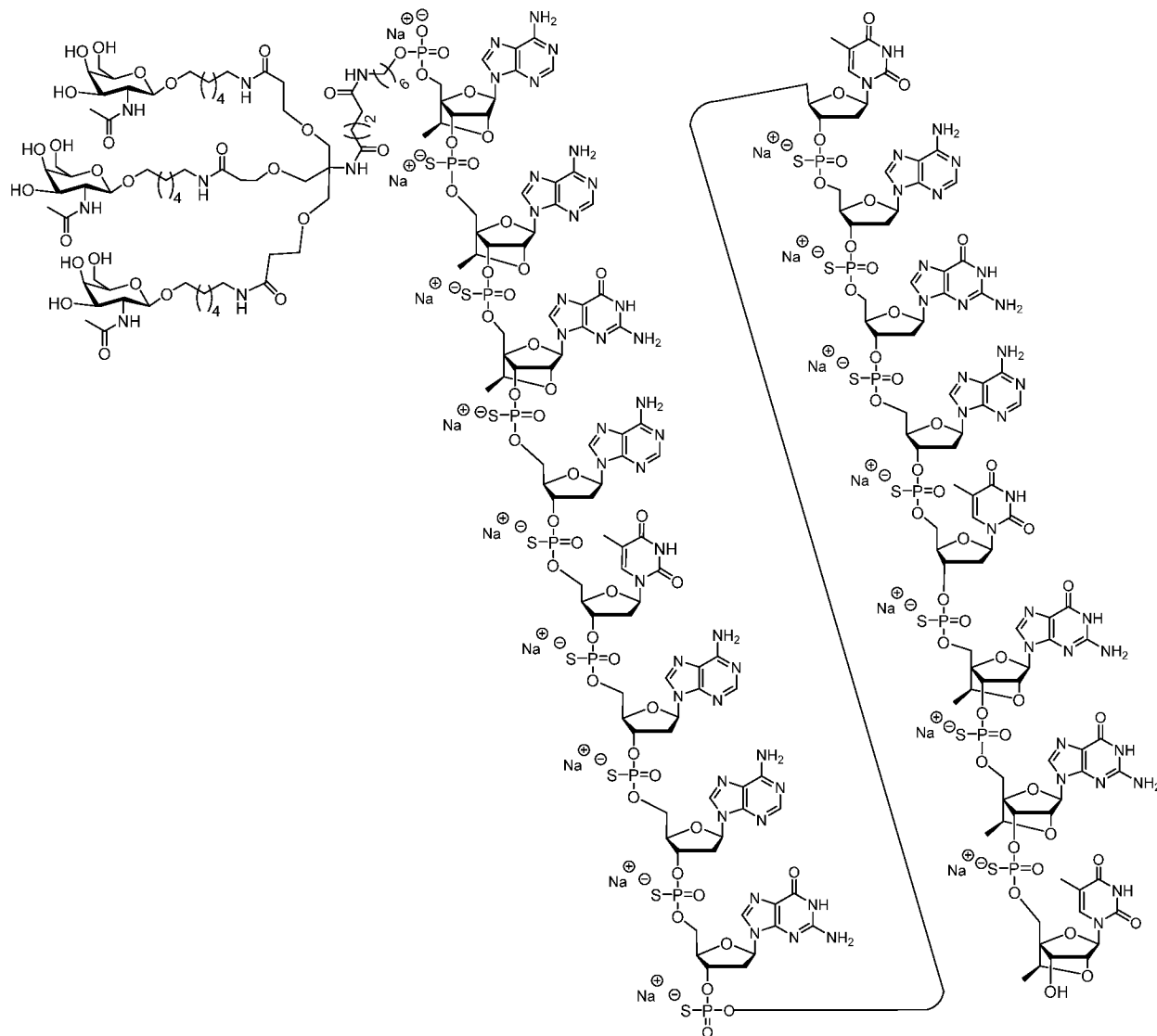
(SEQ ID NO: 2995).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2996), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

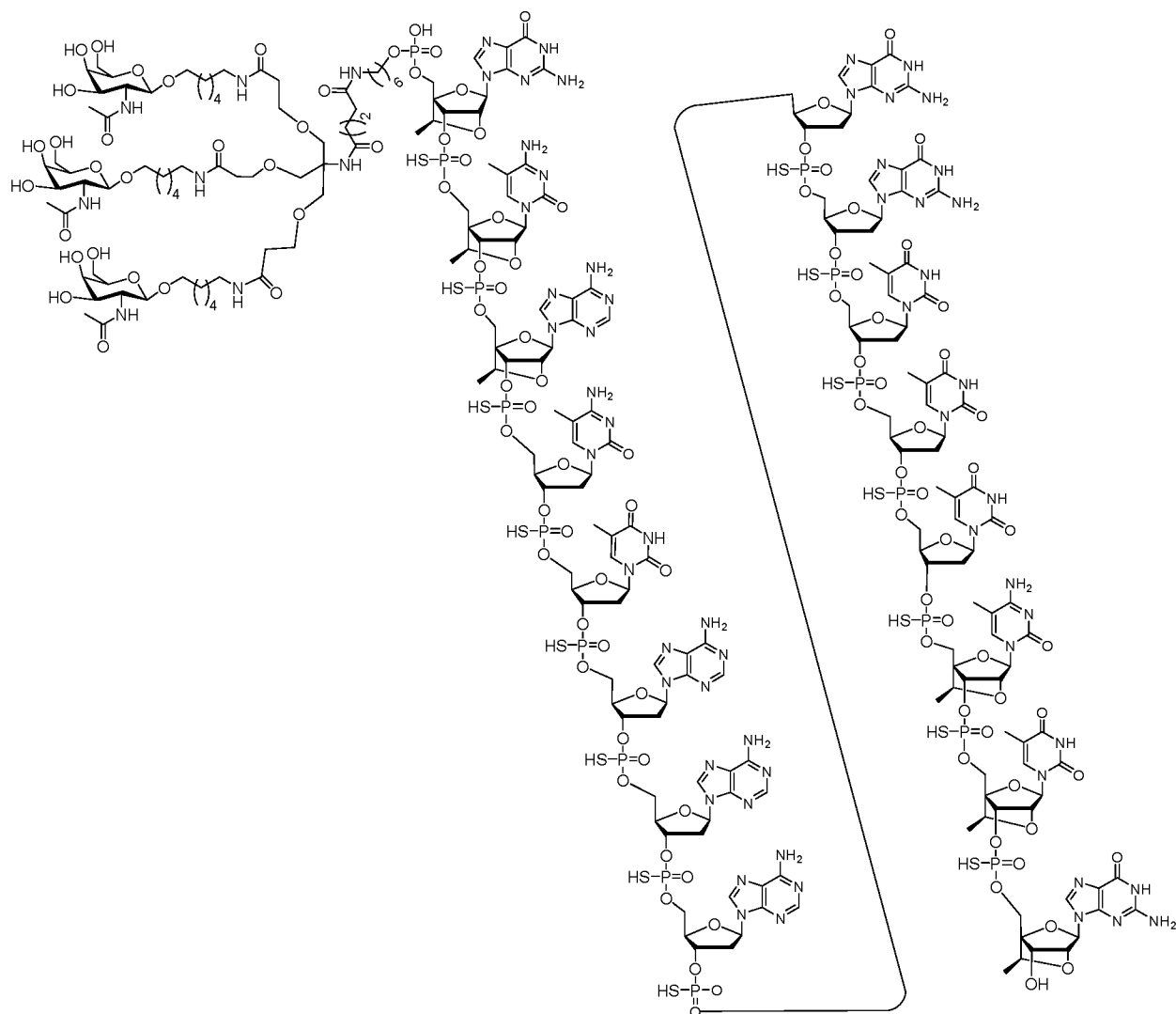
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

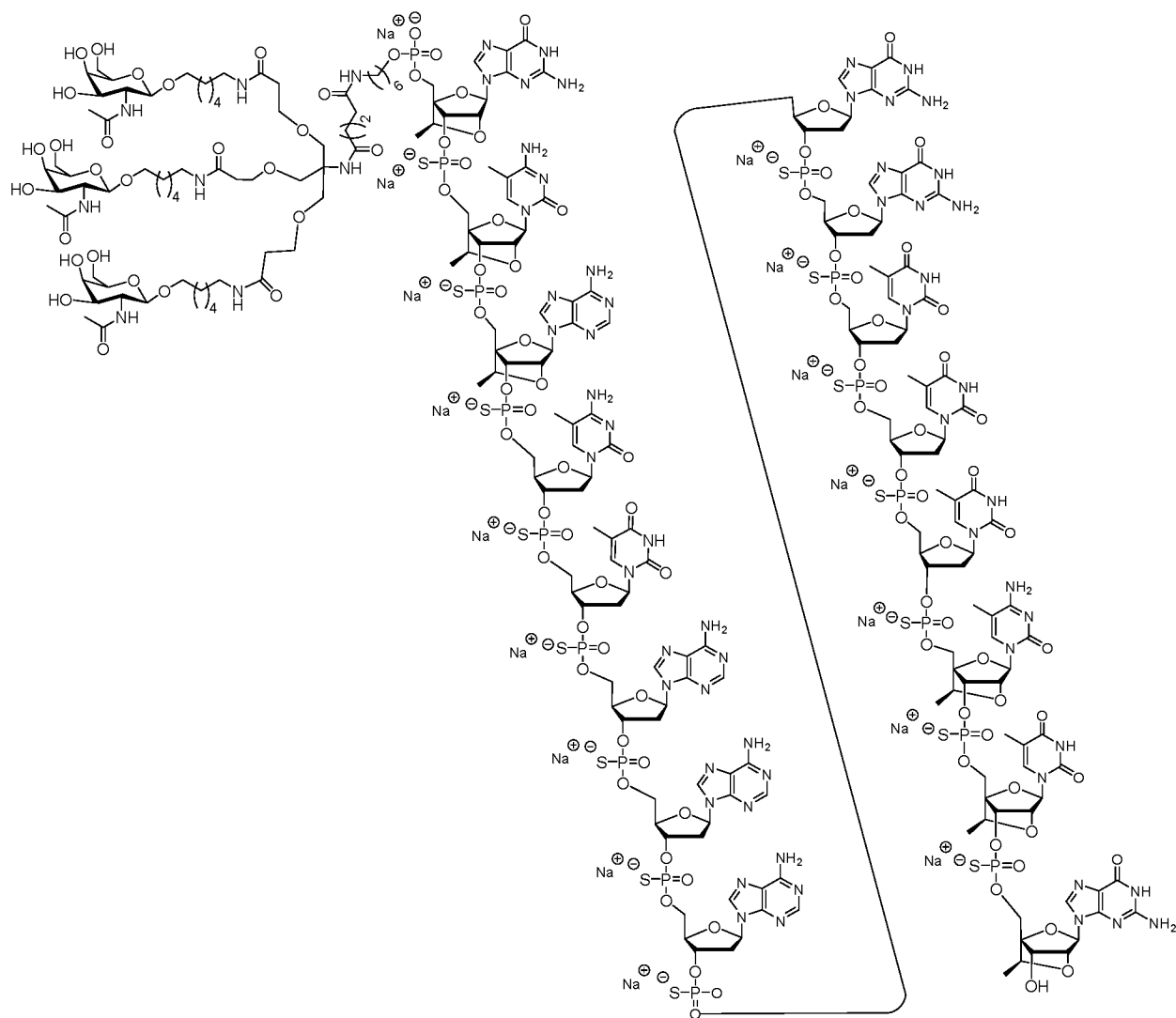
(SEQ ID NO: 2996).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2997), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

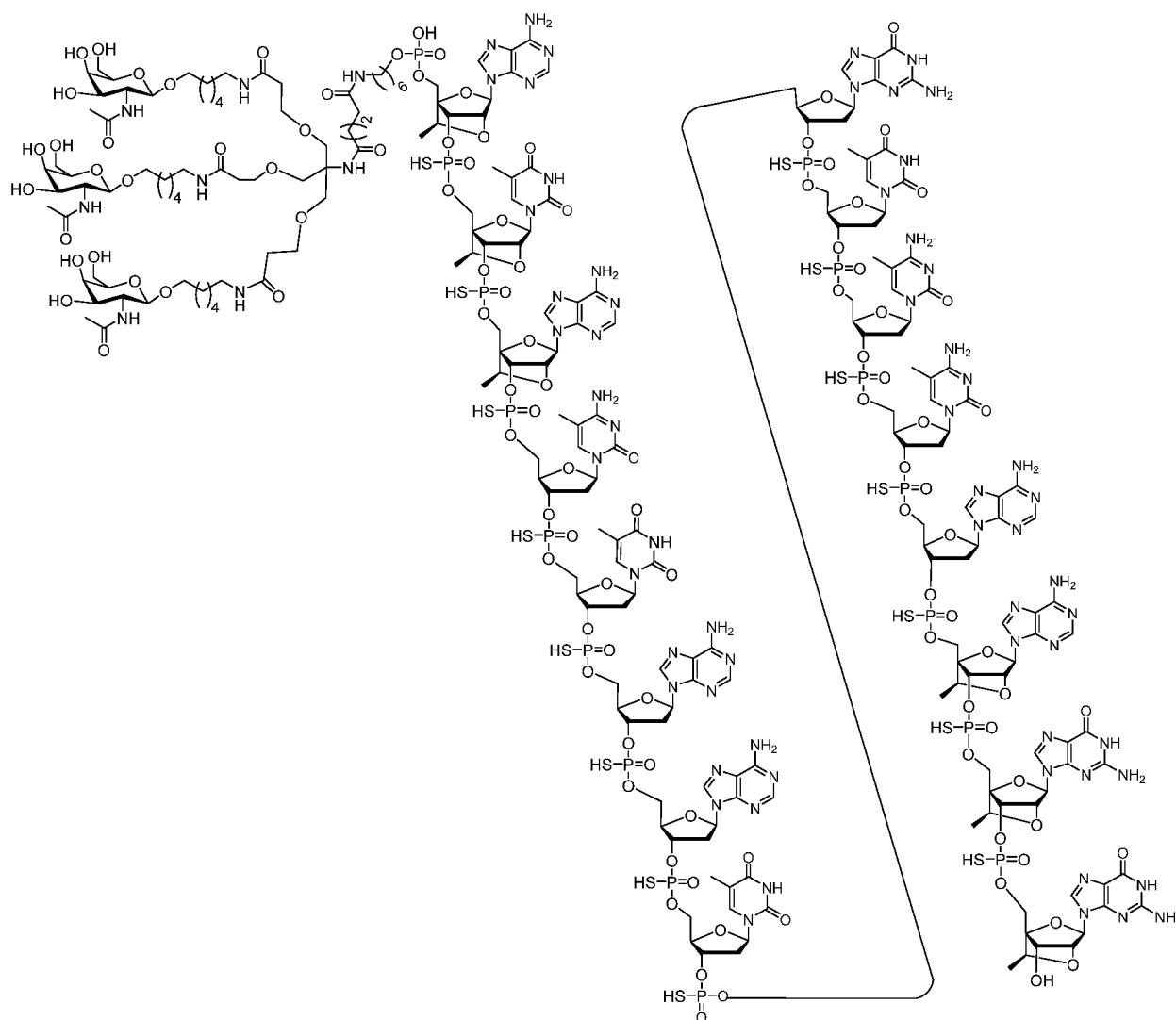
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

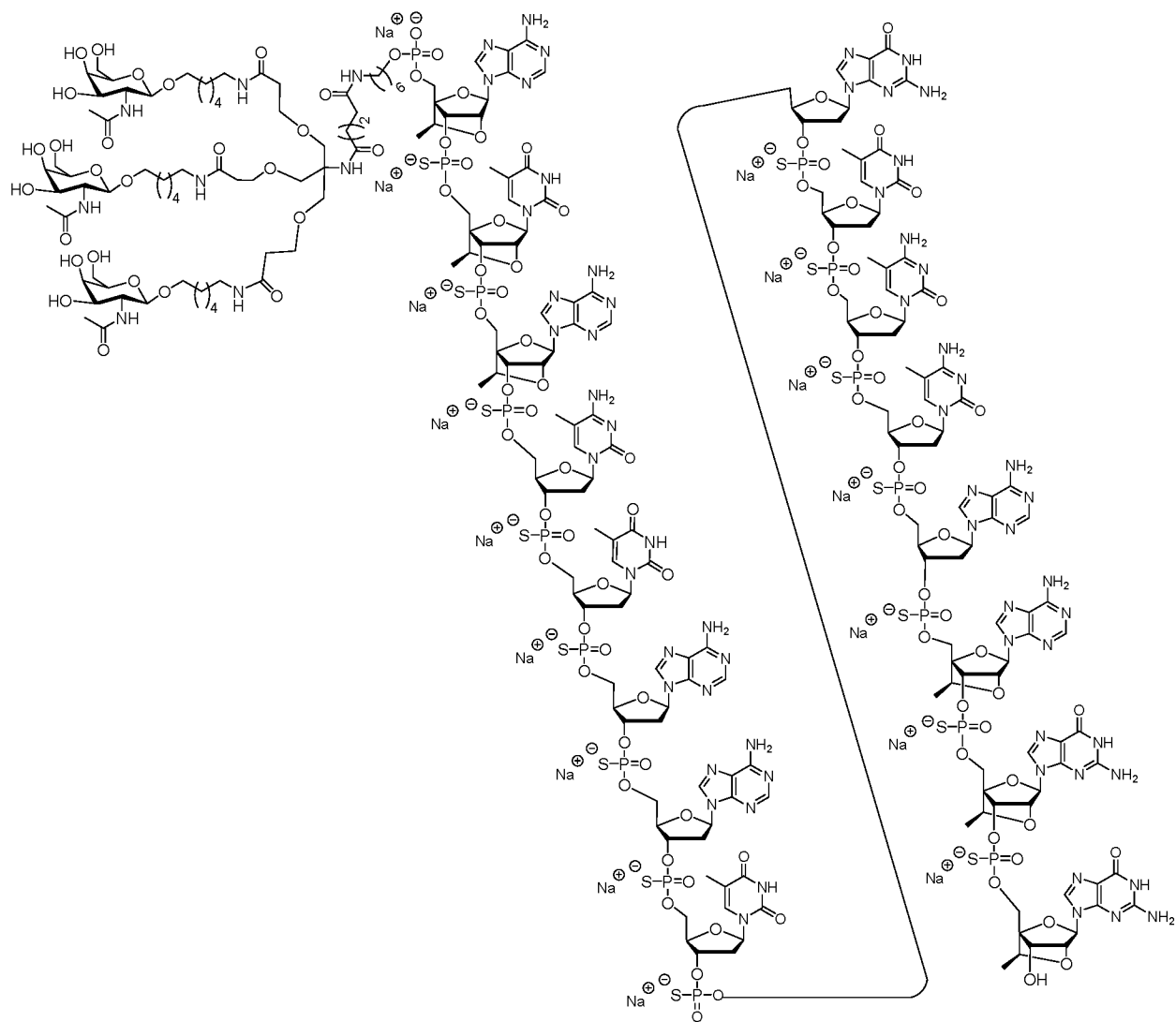
(SEQ ID NO: 2997).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2998), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

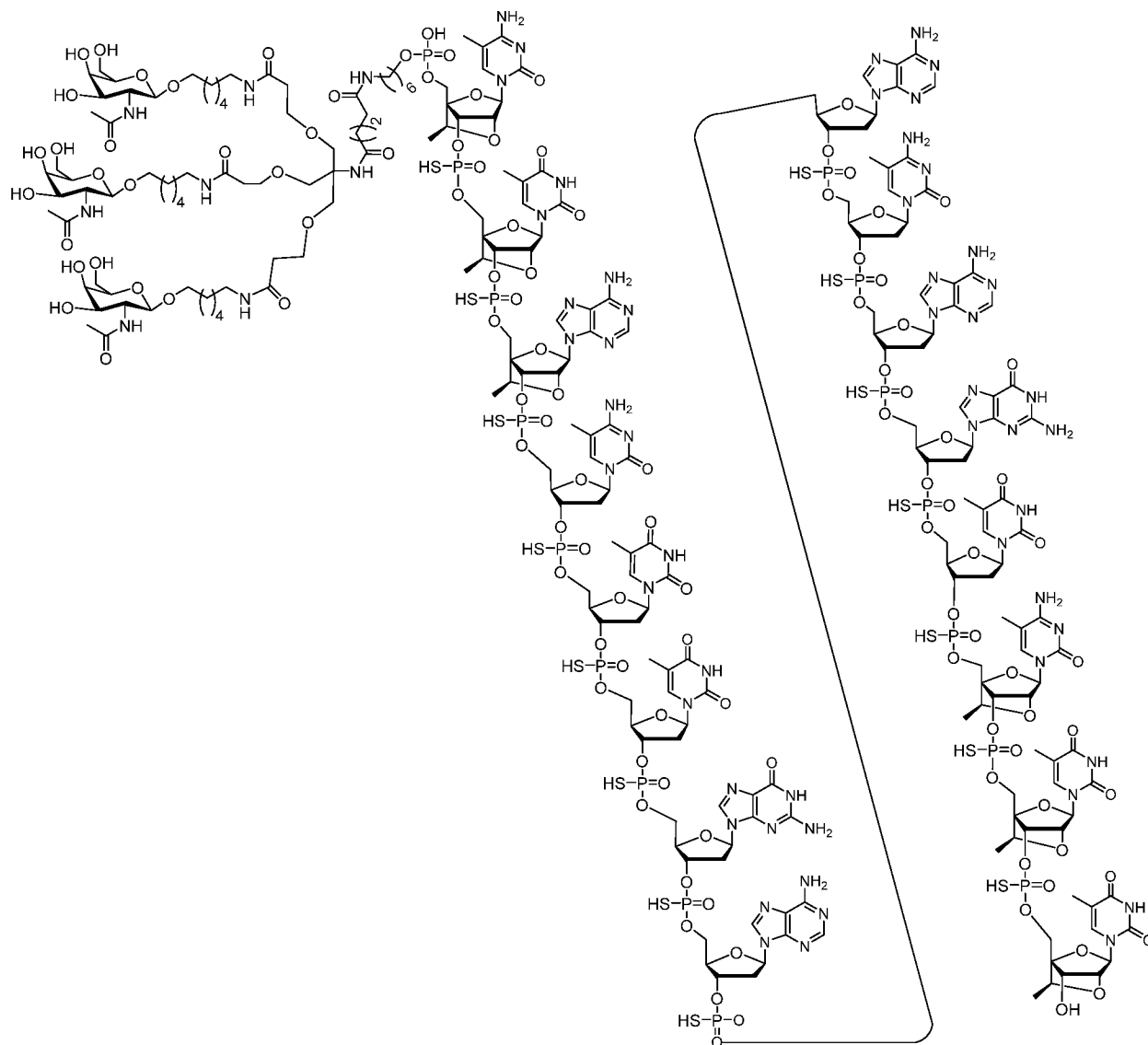
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

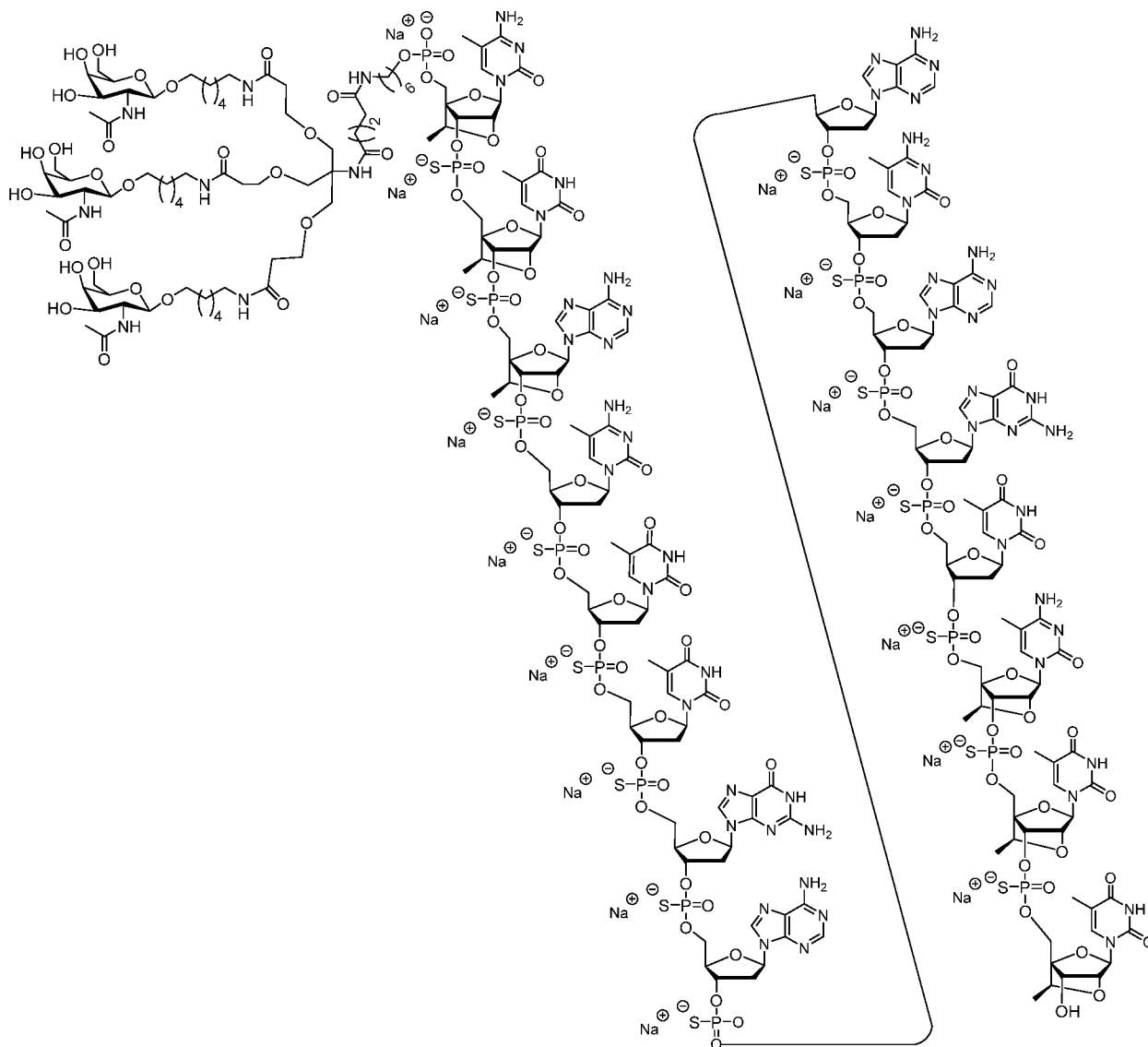
(SEQ ID NO: 2998).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 2999), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

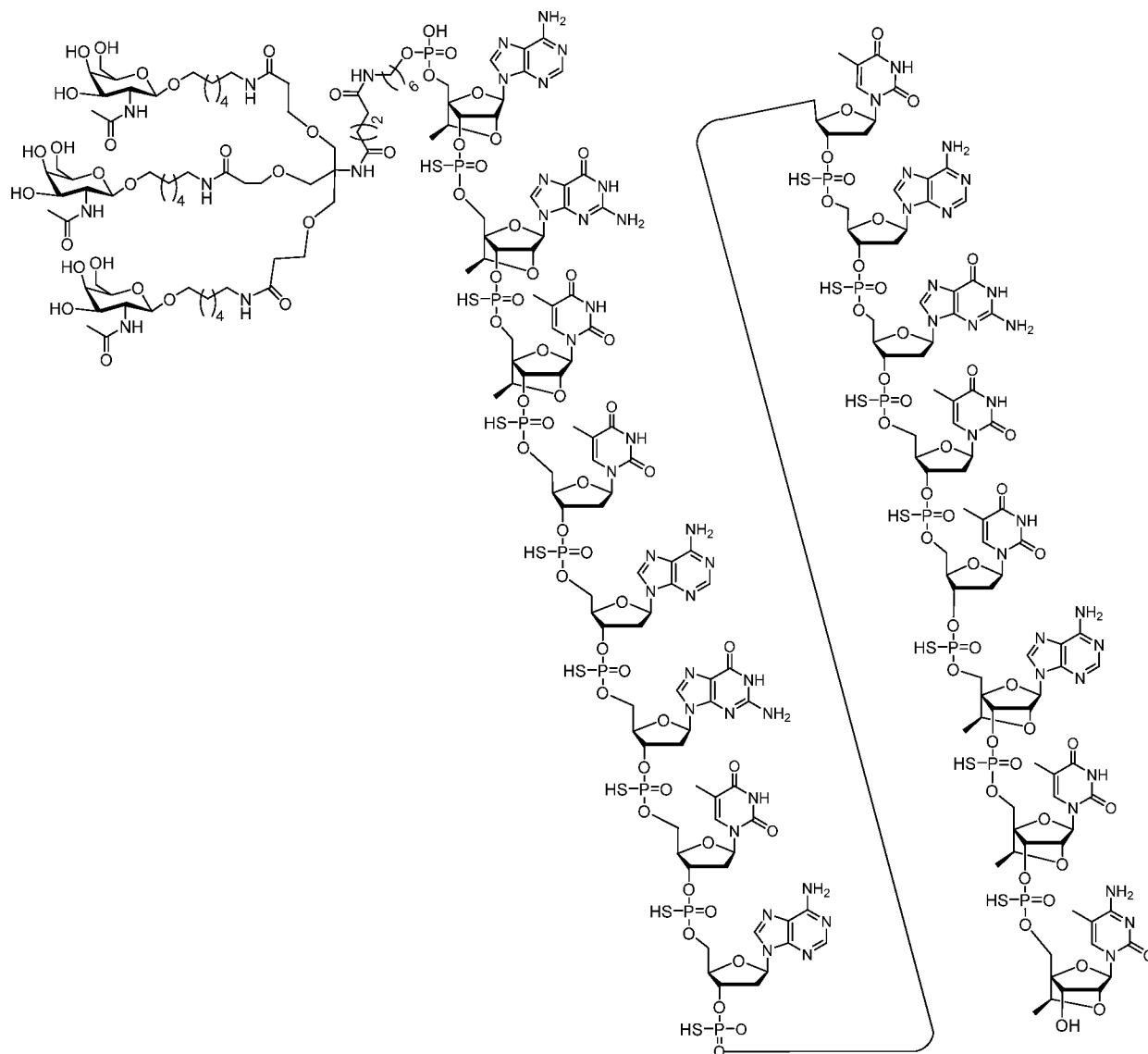
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

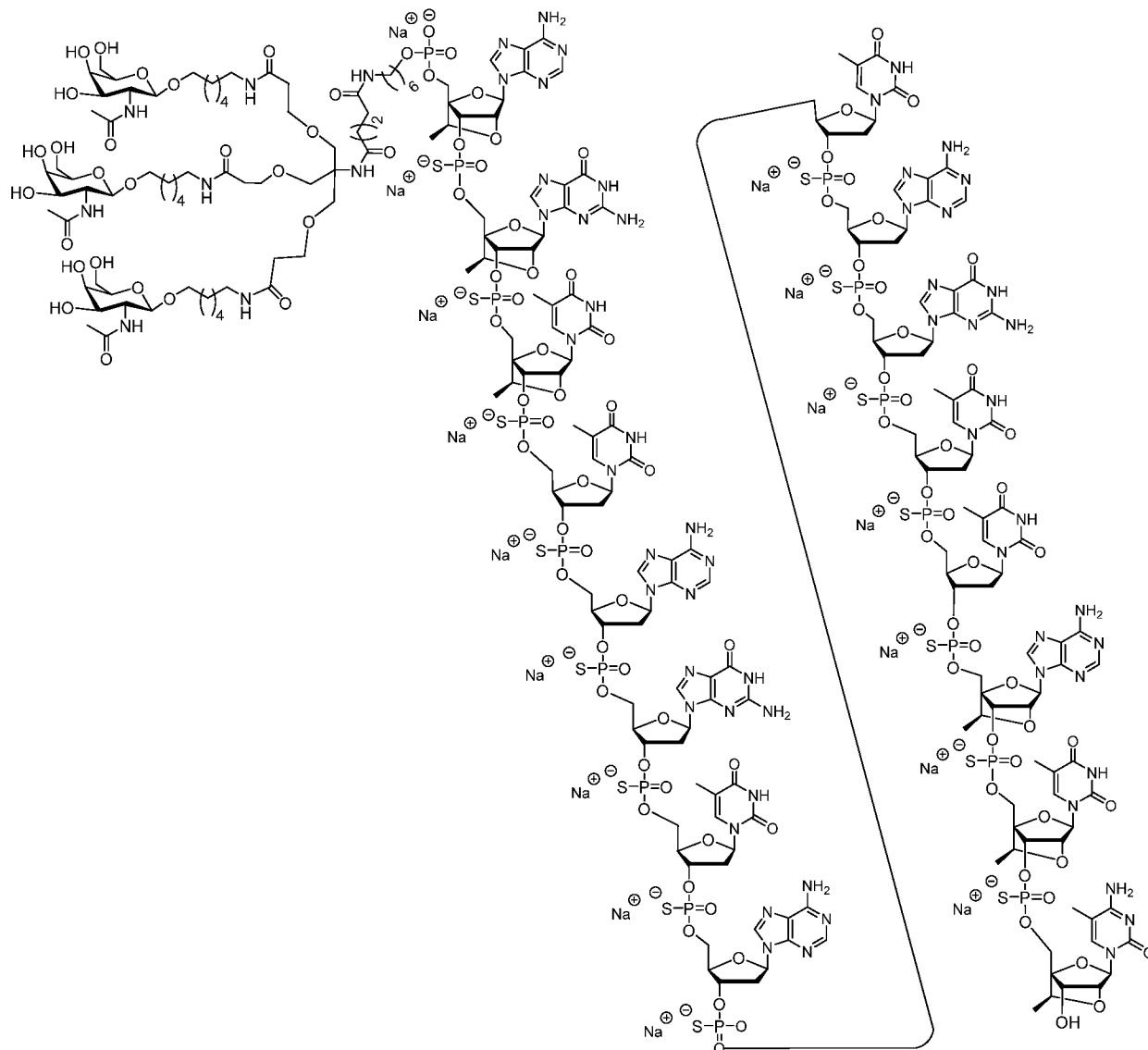
(SEQ ID NO: 2999).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3000), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

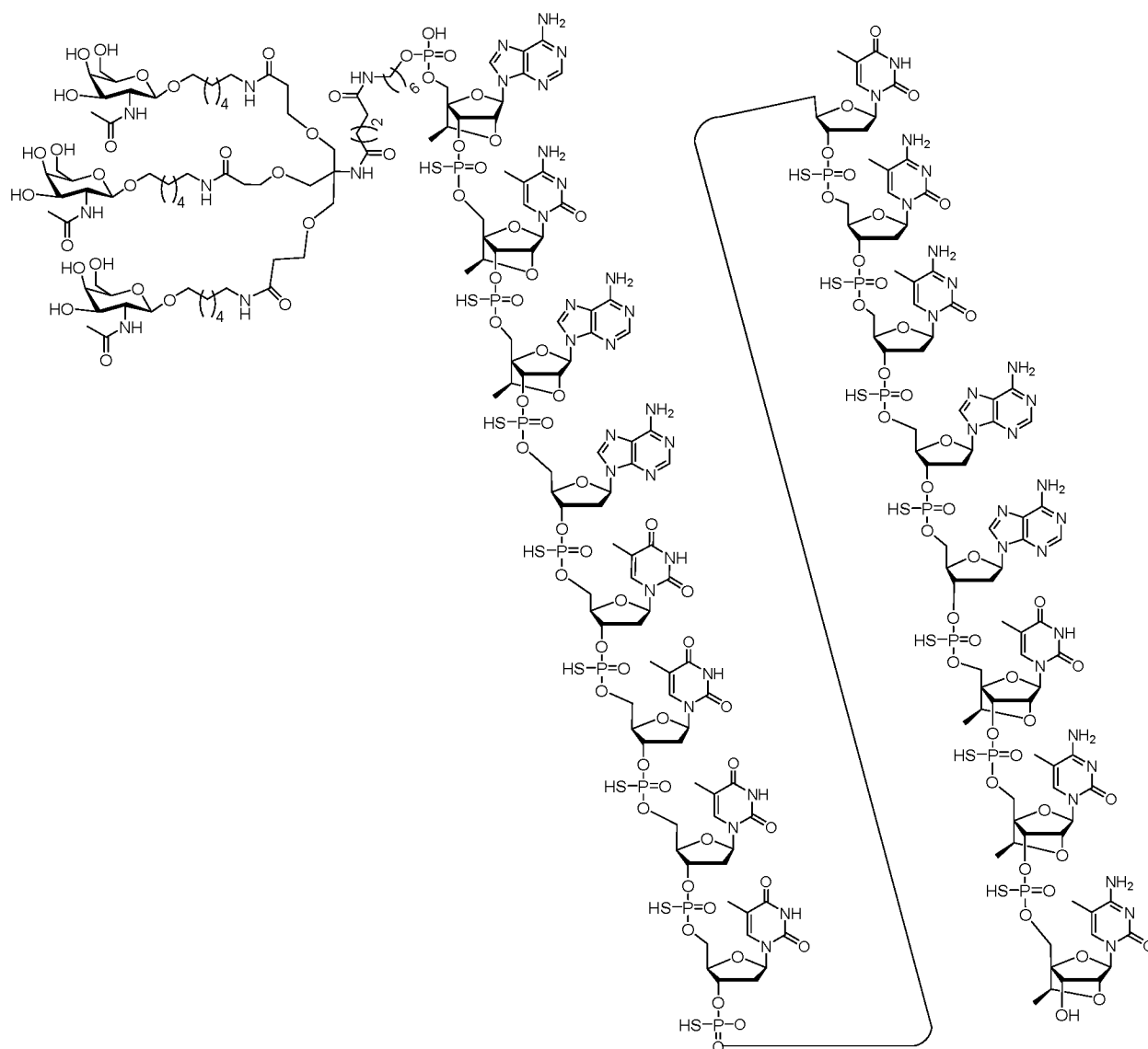
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

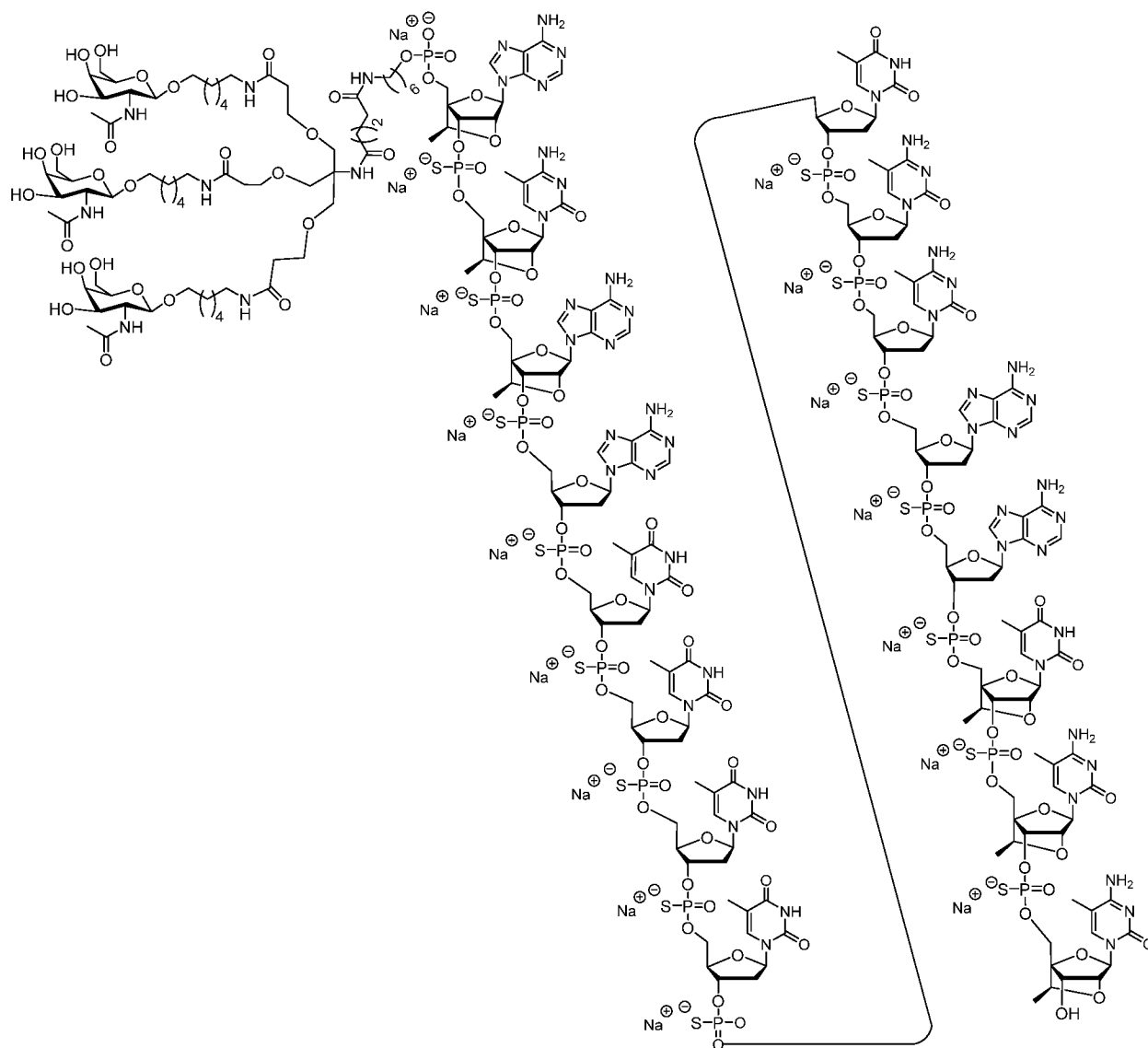
(SEQ ID NO: 3000).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3001), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

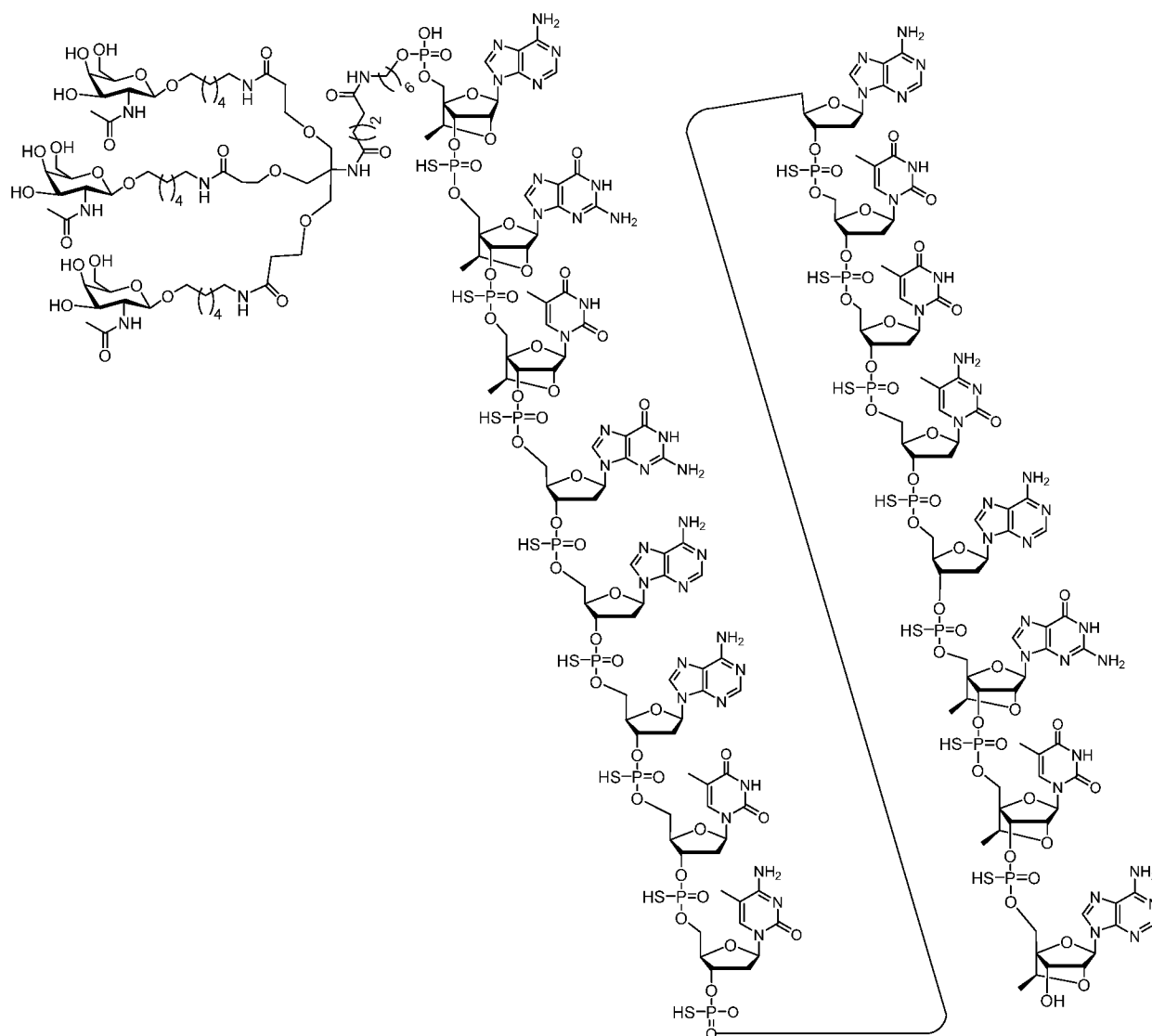
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

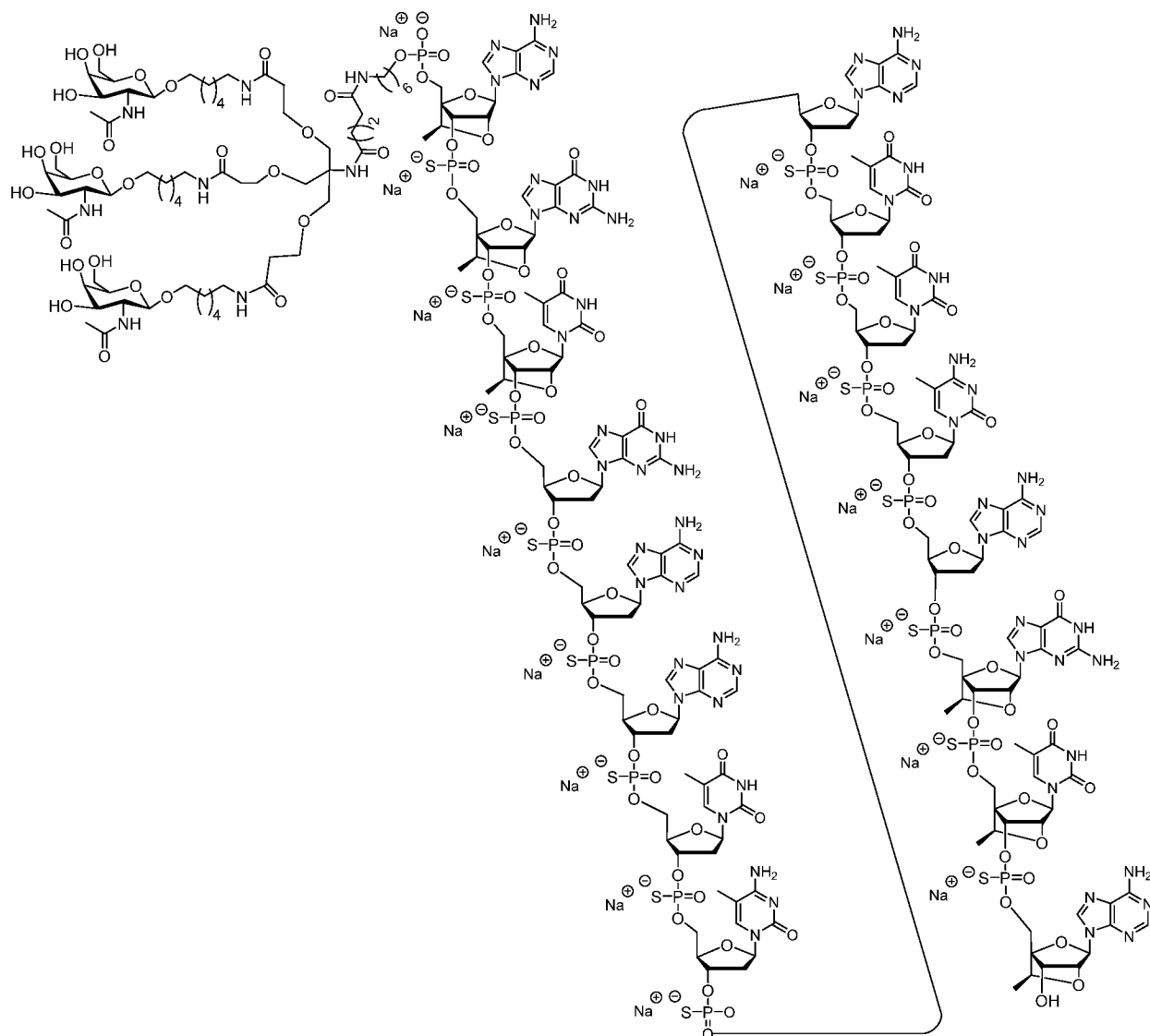
(SEQ ID NO: 3001).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3002), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

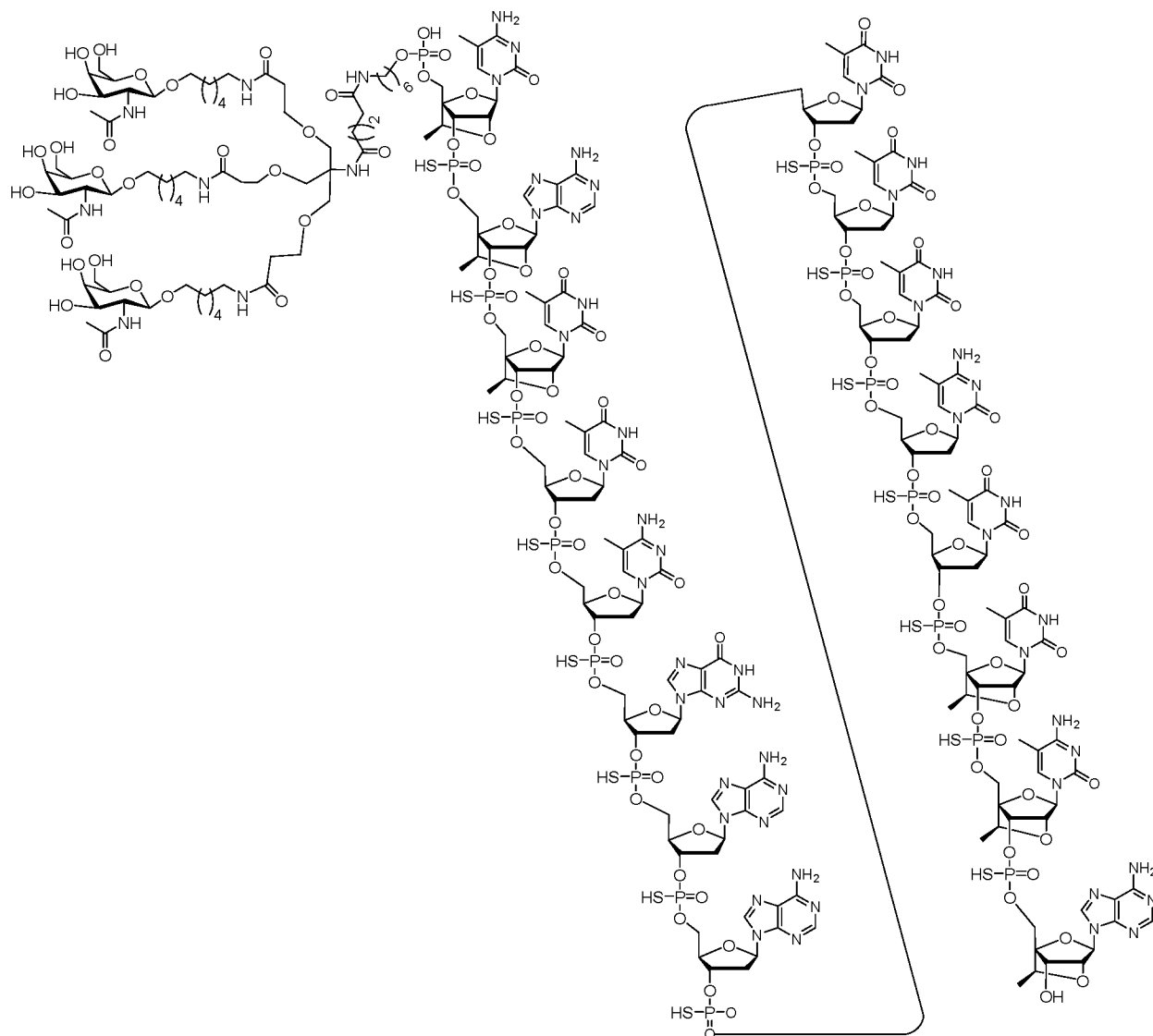
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

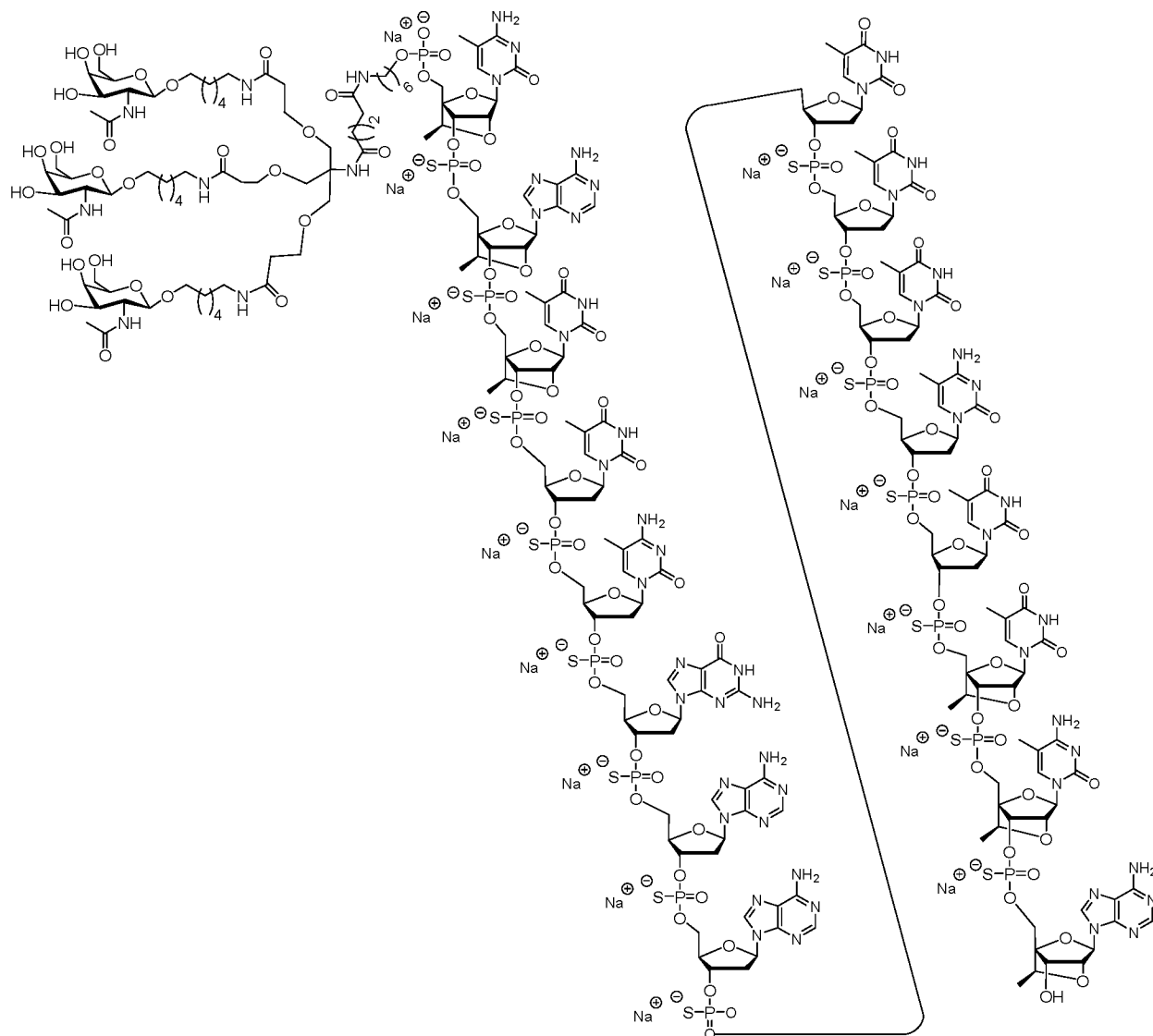
(SEQ ID NO: 3002).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3003), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

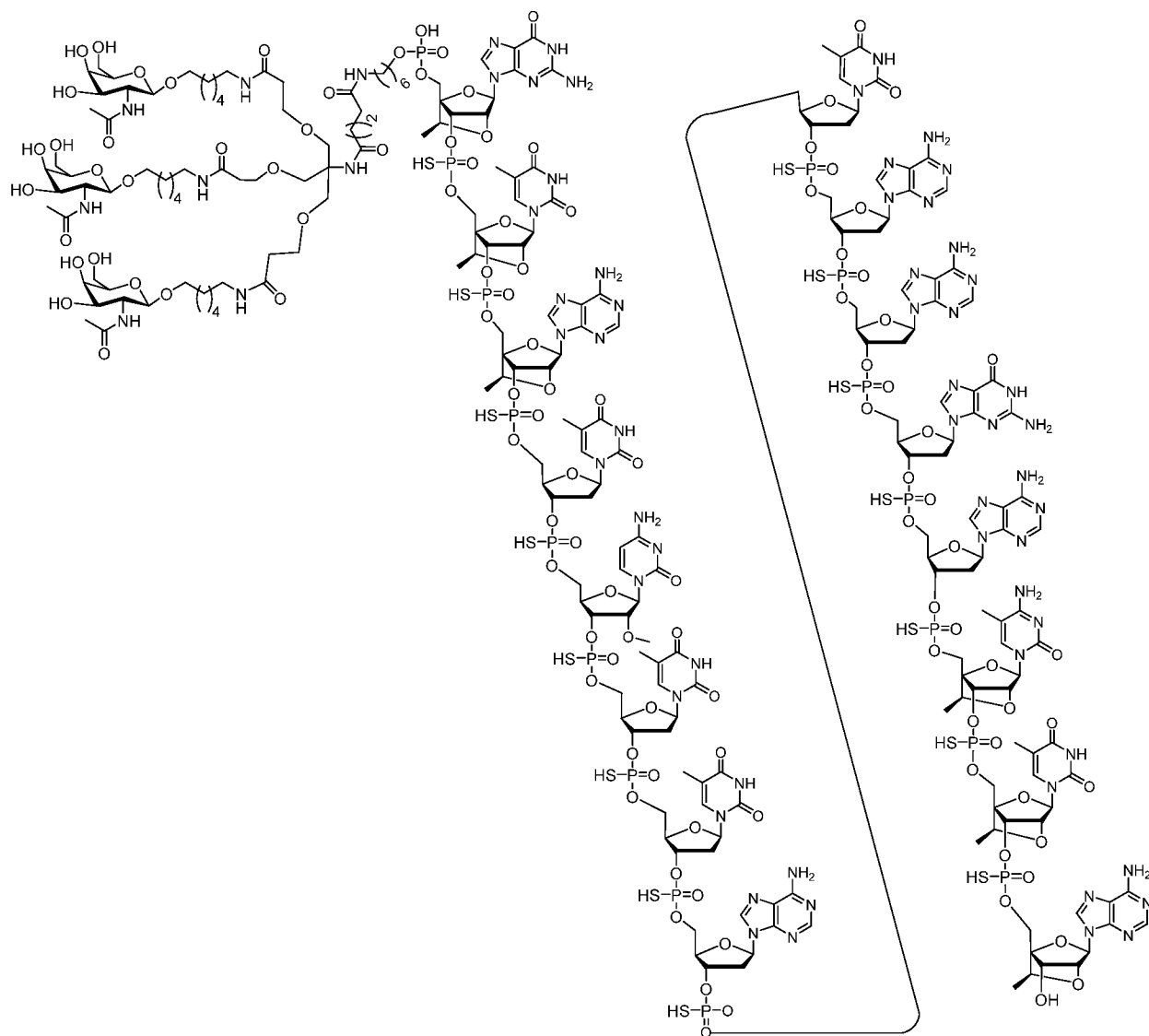
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

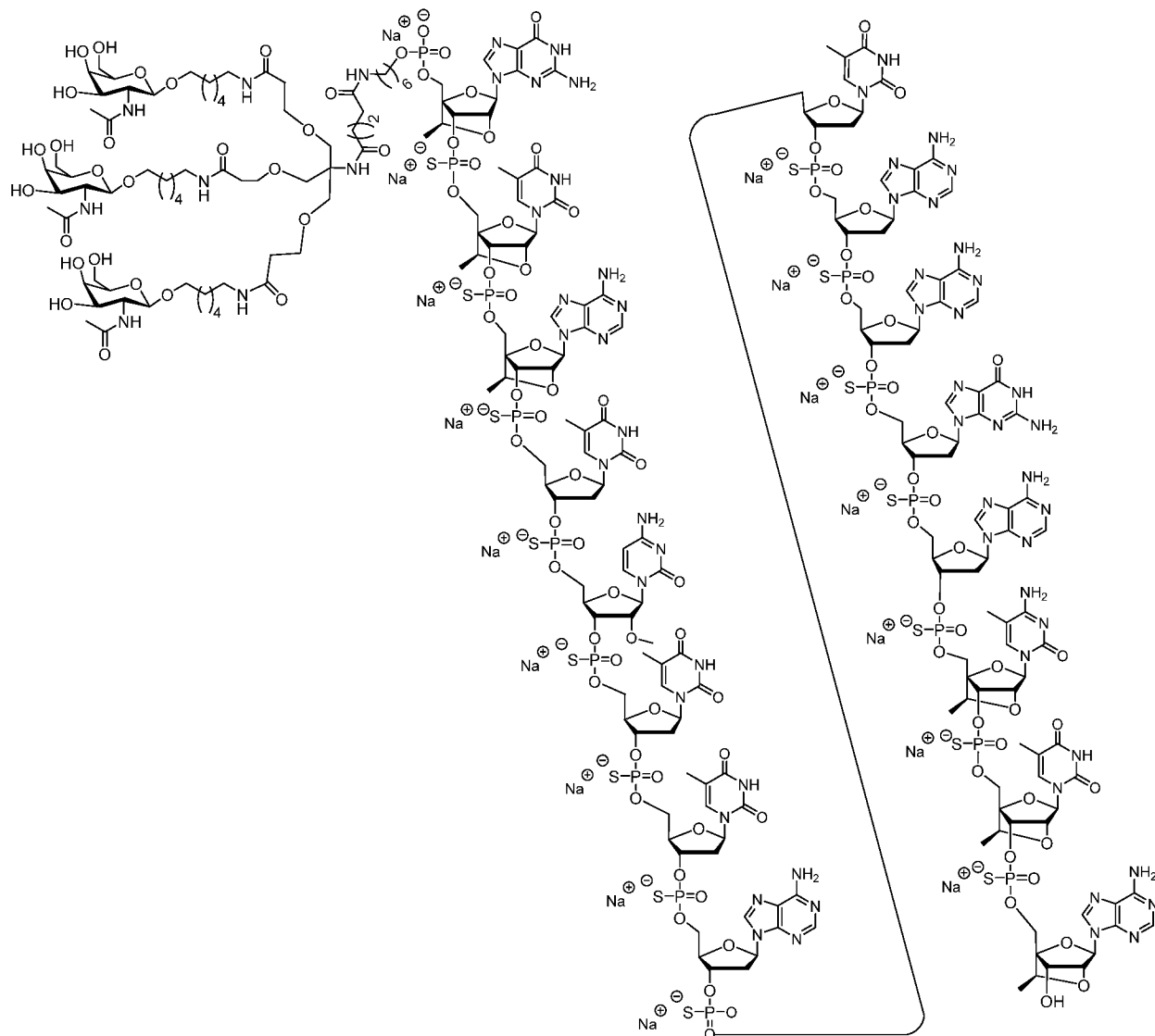
(SEQ ID NO: 3003).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3004), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

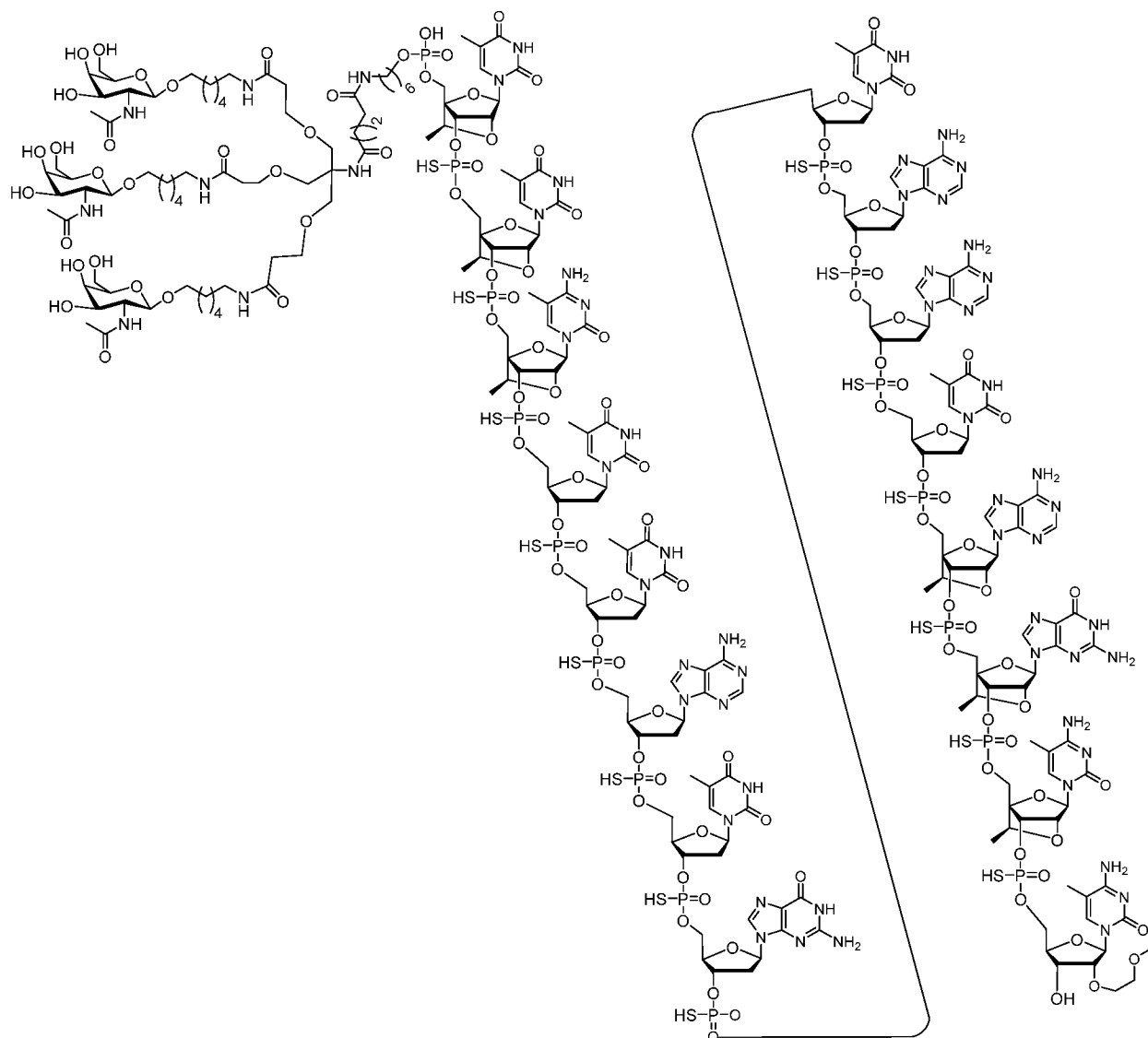
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

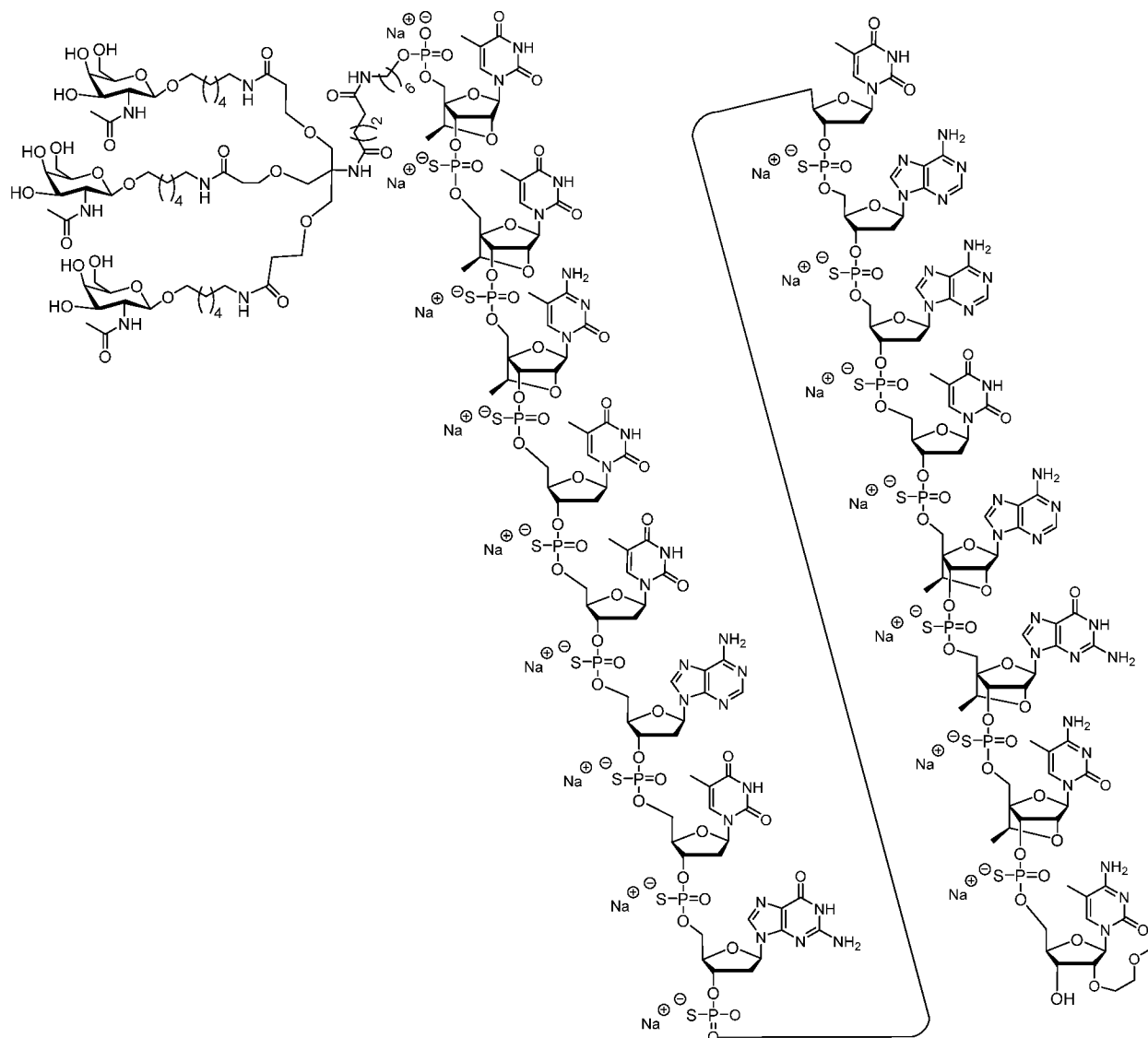
(SEQ ID NO: 3004).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3005), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

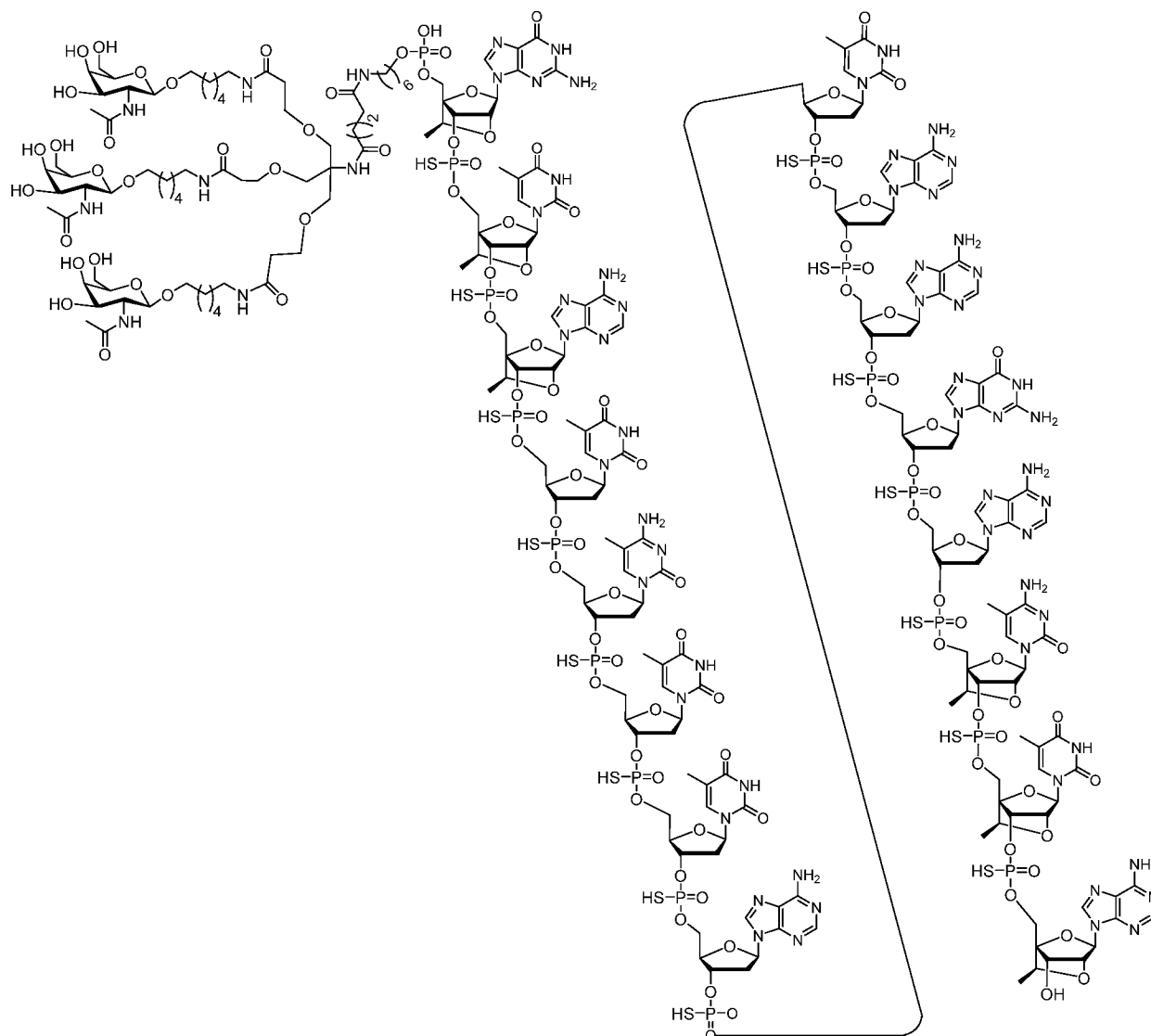
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

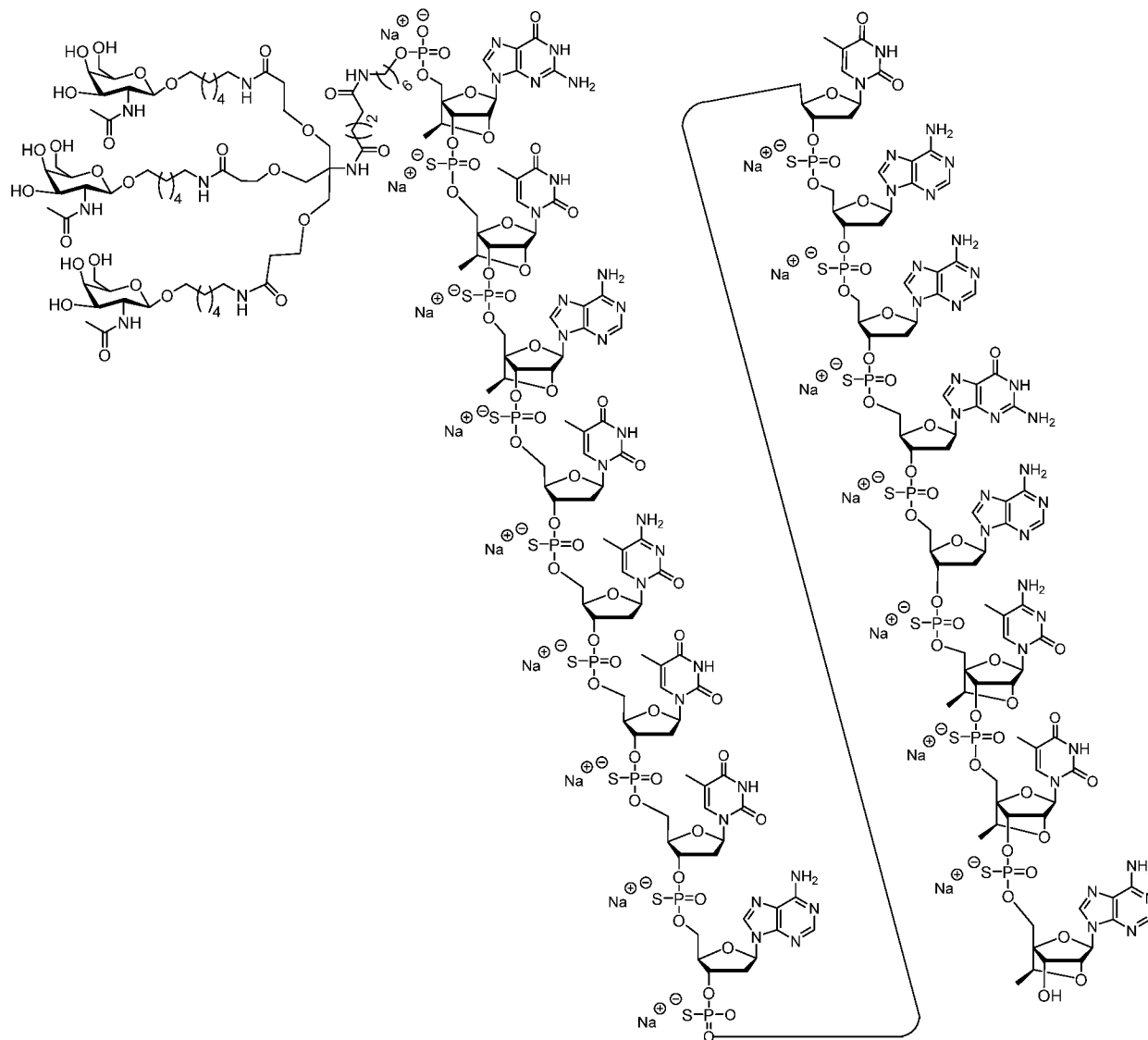
(SEQ ID NO: 3005).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3006), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

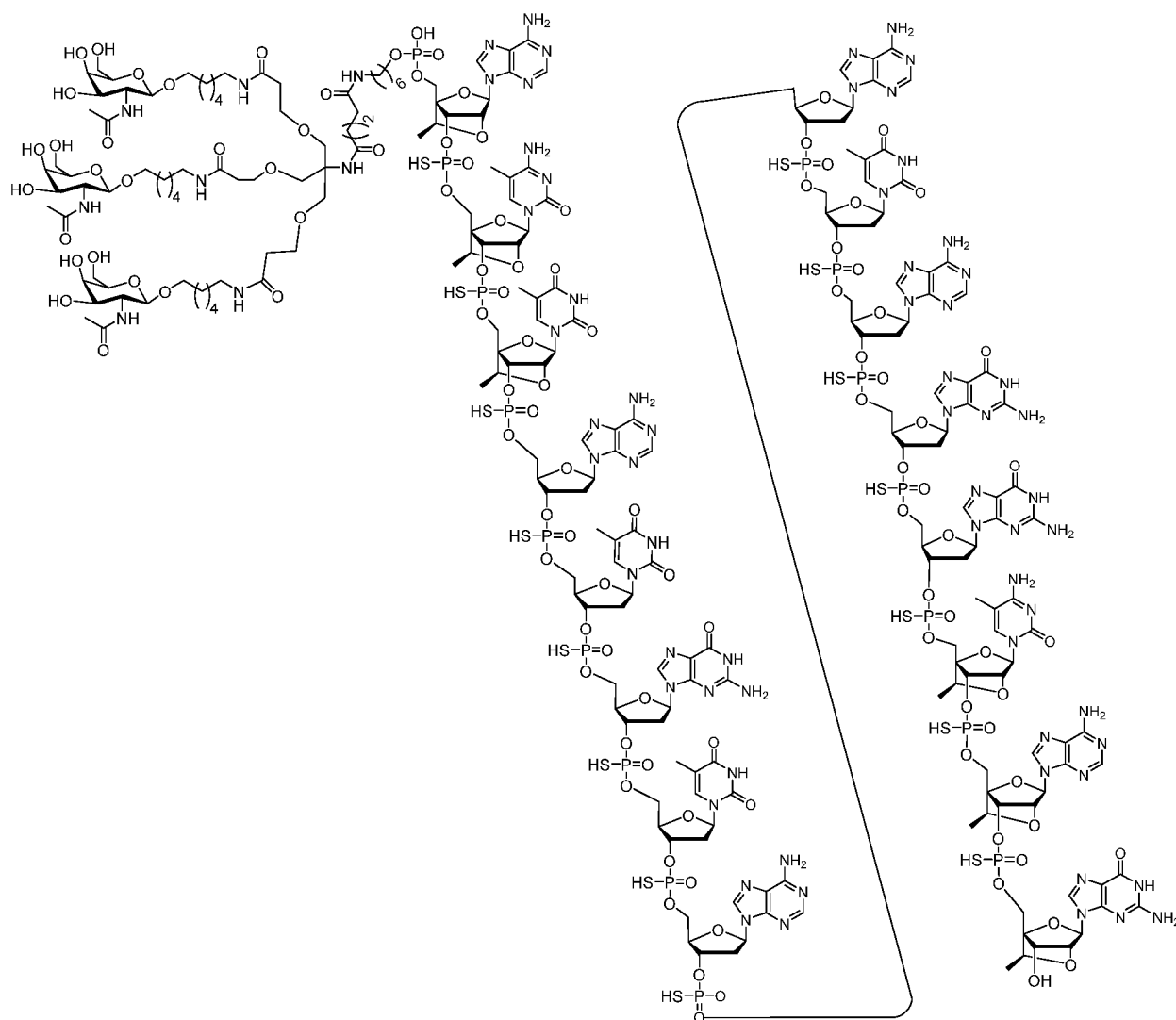
В определенных вариантах осуществления представлено соединение, предусмотренное в данном документе, соответствующее следующей химической структуре:



5

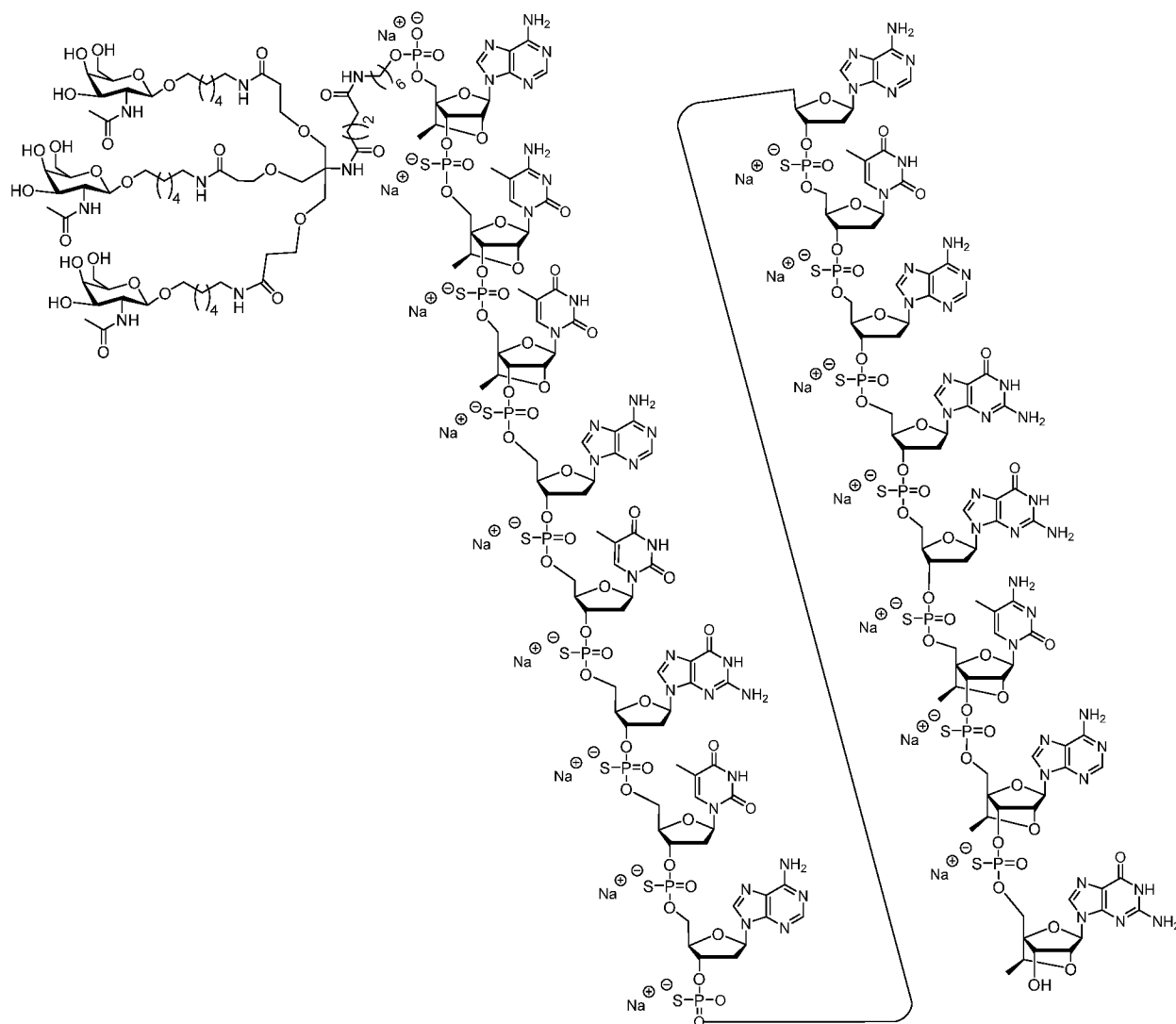
(SEQ ID NO: 3006).

В определенных вариантах осуществления представлены соединения, предусмотренные в данном документе, соответствующие следующей химической структуре:



- 5 (SEQ ID NO: 3007), или его соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой натриевую соль. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой калиевую соль.

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



5 (SEQ ID NO: 3007).

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

10

15

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с натрием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с калием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в PBS. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в воде. В определенных подобных вариантах осуществления уровень pH раствора регулируют с помощью NaOH и/или HCl для достижения желаемого уровня pH. В определенных вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в данном документе, являются активными в силу того, что они характеризуются по меньшей мере одним из значений IC₅₀ *in vitro*, составляющих менее 2 мкМ, менее 1,5 мкМ, менее 1 мкМ, менее 0,9 мкМ, менее 0,8 мкМ, менее 0,7 мкМ, менее 0,6 мкМ, менее 0,5 мкМ, менее 0,4 мкМ, менее 0,3 мкМ, менее 0,2 мкМ, менее 0,1 мкМ, менее 0,05 мкМ, менее 0,04 мкМ, менее 0,03 мкМ, менее 0,02 мкМ или менее 0,01 мкМ.

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

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

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

Неограничивающие пронумерованные варианты осуществления включают указанные
25 далее.

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

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

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

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

15 Вариант осуществления 4. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов или состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований,
20 комплементарный фрагменту равной длины из нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-
25 4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-
30 5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099, 6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275, 6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621, 6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811, 6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930, 7101-

7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441, 7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676, 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968, 7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151, 8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220, 8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297, 8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910, 8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275, 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446, 9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678, 9588-9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233, 10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993, 10971-11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323, 11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909, 11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-12531, 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742, 12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107, 14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815, 14541-14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399, 15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206, 16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-16439, 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920, 16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-17159, 17227-17254, 17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945, 17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712, 18662-18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888, 18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842,

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

Вариант осуществления 5. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную участку в пределах нуклеиновых оснований 3095-3454, 3095-3140, 3152-3236, 3168-3183, 3248-3328, 3312-3328, 3334-3390, 3348-3390, 3401-3420, 3429-3451, 3429-3454, 3474-3719, 3474-3644, 3478-3494, 3505-3531, 3544-3559, 3568-3634, 3671-3736, 3676-3717, 3721-3799, 3741-3771, 3750-3770, 3782-3799, 3834-3849, 3834-4154, 3877-3897, 3902-3917, 3933-3967, 3933-3979, 3988-4005, 3988-4017, 4068-4091, 4103-4118, 4123-4155, 4133-4155, 4220-4240, 4220-4264, 4249-4264, 4222-4240, 4296-4311, 4360-4378, 4389-4427, 4389-4431, 4405-4449, 4476-4496, 4517-4588, 4517-4552, 4537-4552, 4572-4588, 4640-4678, 4640-4879, 4641-4667, 4862-4879, 4991-5006, 4991-5305, 5029-5098, 5046-5098, 5104-5120, 5121-5141, 5125-5141, 5156-5256, 5158-5217, 5223-5242, 5267-5319, 5268-5319, 5395-5950, 5646-5695, 5655-5858, 5712-5752, 5712-5777, 5758-5777, 5782-5797, 5782-5862, 5804-5862, 5870-5910, 5871-6005, 5870-5910, 5870-5911, 5916-6007, 5935-5950, 5974-6007, 6029-6048, 6029-6055, 6035-6164, 6084-6099, 6084-6104, 6134-6164, 6170-6248, 6170-6275, 6170-6277, 6191-6218, 6221-6243, 6246-6275, 6284-6350, 6284-6352, 6298-6372, 6357-6372, 6388-6406, 6422-6493, 6422-6497, 6426-6621, 6567-6758, 6567-6582, 6597-6653, 6626-6653, 6710-6779, 6784-6811, 6785-6800, 6795-6811, 6913-6930, 6914-6929, 6914-6930, 6915-6930, 7101-7138, 7101-7441, 7125-7145, 7426-7441, 7473-7494, 7473-7498, 7481-7498, 7526-7543, 7550-7565, 7550-7634, 7563-7699, 7643-7676, 7680-7698, 7680-7699, 7708-7723, 7751-7819, 7768-7796, 7828-7866, 7834-7969, 7938-7968, 7938-7969, 7973-7994, 8017-8032, 8039-8186, 8039-8065, 8040-8065, 8121-8156, 8125-8151, 8164-8185, 8164-8186, 8205-8297, 8205-8220, 8236-8252, 8236-8271, 8256-8294, 8279-8297, 8487-8502, 8487-8627, 8529-8579, 8587-8628, 8636-8732, 8643-8910, 8744-8762, 8786-8910, 8939-9027, 8939-8996, 9000-9027, 9057-9096, 9080-9230, 9110-9173, 9188-9240, 9256-9275, 9312-9365, 9372-9401, 9373-9394, 9410-9446, 9410-9491, 9476-9555, 9497-9555, 9588-9678, 9588-

9681, 9712-9737, 9712-9742, 9751-9811, 9751-10040, 9887-9902, 9908-10017, 10025-10040, 10058-10079, 10112-10160, 10124-10160, 10138-10160, 10180-10227, 10180-10233, 10258-10279, 10292-10310, 10293-10310, 10335-10375, 10335-10538, 10380-10538, 10554-10569, 10584-10599, 10728-10745, 10831-10870, 10930-10946, 10931-10946, 10970-10993, 10971-5 11015, 1100-11015, 11030-11045, 11073-11094, 11074-11094, 11115-11132, 11117-11132, 11155-11171, 11210-11228, 11210-11276, 11235-11276, 11290-11323, 11308-11323, 11384-11407, 11385-11443, 11428-11443, 11468-11529, 11542-11605, 11621-11636, 11621-11638, 11621-11668, 11652-11668, 11742-11808, 11742-11811, 11853-11881, 11853-11909, 11892-11912, 11924-11940, 11925-12226, 11953-12027, 12038-12226, 12238-12270, 12337-12531, 10 12337-12368, 12410-12448, 12465-12531, 12598-12642, 12598-12742, 12647-12742, 12758-12832, 12761-12832, 12862-12904, 13548-13627, 13551-13654, 13638-13674, 13688-13798, 13704-13798, 13813-13932, 13949-14064, 13951-13969, 13975-14064, 14077-14107, 14089-14107, 14126-14147, 14165-14221, 14166-14221, 14243-14298, 14243-14299, 14315-14336, 14316-14336, 14362-14414, 14432-14454, 14461-14514, 14465-14514, 14541-14815, 14541-15 14636, 14724-14746, 1400-14815, 14905-14951, 14916-14951, 15019-15039, 15022-15039, 15170-15185, 15200-15232, 15211-15268, 15244-15268, 15279-15295, 15279-15399, 15312-15343, 15350-15399, 15405-15460, 15492-15526, 15570-15586, 15633-15808, 15641-15657, 15643-15711, 15716-15765, 15771-15802, 16116-16144, 16116-16149, 16189-16206, 16189-16342, 16218-16240, 16254-16310, 16327-16352, 16377-16397, 16377-16400, 16407-16439, 20 16407-16440, 16461-16476, 16533-16548, 16755-16770, 16895-16920, 16905-16920, 16956-16984, 16956-17092, 17014-17034, 17135-17159, 17041-17062, 17077-17092, 17135-17159, 17227-17254, 17672-17795, 17675-17872, 17802-17817, 17857-17872, 17909-17945, 17909-17971, 17953-17971, 17954-17971, 17984-18061, 17985-18048, 18075-18117, 18087-18115, 18138-18160, 18176-18193, 18505-18555, 18506-18536, 18585-18600, 18658-18712, 18662-25 18762, 18720-18763, 18798-18864, 18871-18888, 18901-18940, 18925-18940, 18958-18983, 18958-19013, 19388-19460, 19467-19513, 19474-19505, 19531-19626, 19533-19626, 19649-19717, 19649-19726, 19731-19801, 19731-19842, 19815-19875, 19860-19951, 19887-19951, 19970-19985, 19970-20054, 19999-20024, 20037-20061, 20087-20102, 20109-20153, 20087-20207, 20172-20212, 20356-20438, 20248-20437, 20248-20264, 20470-20508, 20481-20507, 30 20571-20623, 20571-20644, 20685-20700, 20706-21032, 20706-20772, 20781-20859, 20869-20984, 20990-21033, 21065-21102, 21065-21263, 21092-21632, 21276-21500, 21517-21632, 21989-22034, 22059-22087, или 22164-22209 из SEQ ID NO: 2, и где указанный модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным по отношению к SEQ ID NO: 2.

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

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

Вариант осуществления 8. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 смежных

нуклеиновых оснований, характеризующийся 100% комплементарностью по отношению к фрагменту равной длины из нуклеиновых оснований 3439-3454, 3552-3567, 3754-3769, 3963-3978, 4406-4421, 4123-4138, 4139-4154, 4991-5006, 5045-5060, 5662-5677, 6476-6491, 6478-6493, 17992-18007, 21138-21153, 21415-21430, 21442-21457, или 21597-21612 из SEQ ID NO: 2, и где последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарной по отношению к SEQ ID NO: 2.

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

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

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

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

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

Вариант осуществления 14. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно вариантам осуществления 12 или 13, где по меньшей мере

мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида является 2'-замещенным нуклеозидом или бициклическим нуклеозидом.

5 Вариант осуществления 15. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 14, где бициклический сахарный фрагмент в бициклическом нуклеозиде выбран из группы, состоящей из 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA) и 4'-CH(CH₃)-O-2' (сEt).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

30 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

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

при этом гэп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, при этом каждый нуклеозид каждого флангового

сегмента предусматривает сEt-нуклеозид; при этом каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

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

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

и

10 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

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

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

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

20 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

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

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

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

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

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

и

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

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

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

гЭп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

15 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

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

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

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

гЭп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

30 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

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

при этом гЭп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и при этом нуклеозиды гЭп-сегмента выбраны из дезокси-нуклеозидов, сEt-нуклеозидов и 2'-МОЕ-нуклеозидов, при этом каждый нуклеозид каждого из фланговых сегментов предусматривает сEt-нуклеозид; при этом каждая
5 межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и при этом каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

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

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

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

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

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

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

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

Вариант осуществления 33. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет

последовательность нуклеиновых оснований, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449, 1448, 1595 и 819, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

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

10 Вариант осуществления 34. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 286, 817, 983, 1215, 747, 43, 355, 1602, 201, 734, 1249, 208, 513, 1449,
15 1448 и 1595, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

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

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

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

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

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

30 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов;

и

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

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

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

гЭп-сегмент, состоящий из десяти связанных нуклеозидов;

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

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

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

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

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

Вариант осуществления 39. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 37 или варианту осуществления 38, где конъюгированная группа содержит конъюгирующий линкер, состоящий из одинарной связи.

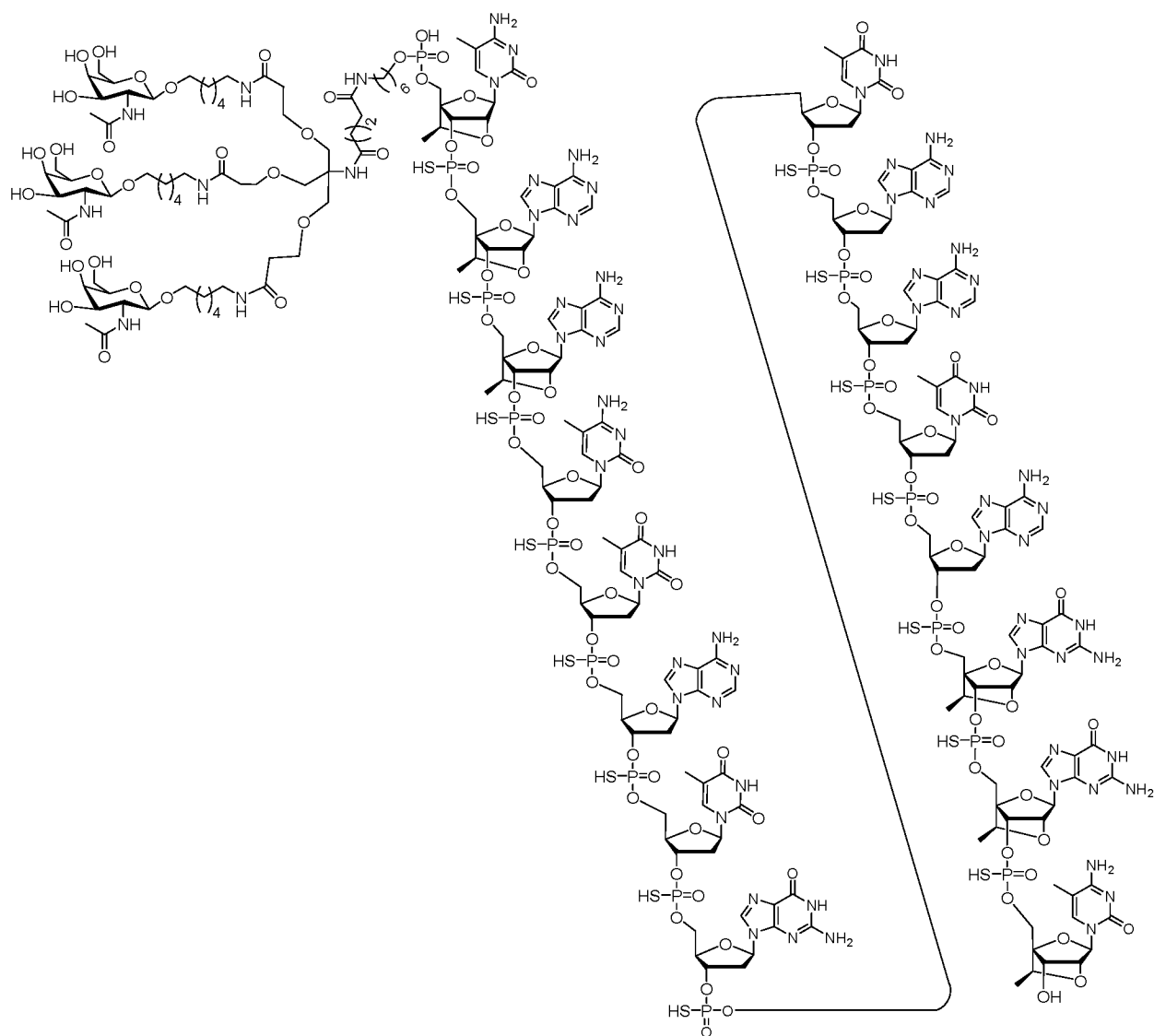
Вариант осуществления 40. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 37-39, где конъюгированная группа содержит расщепляемый линкер.

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

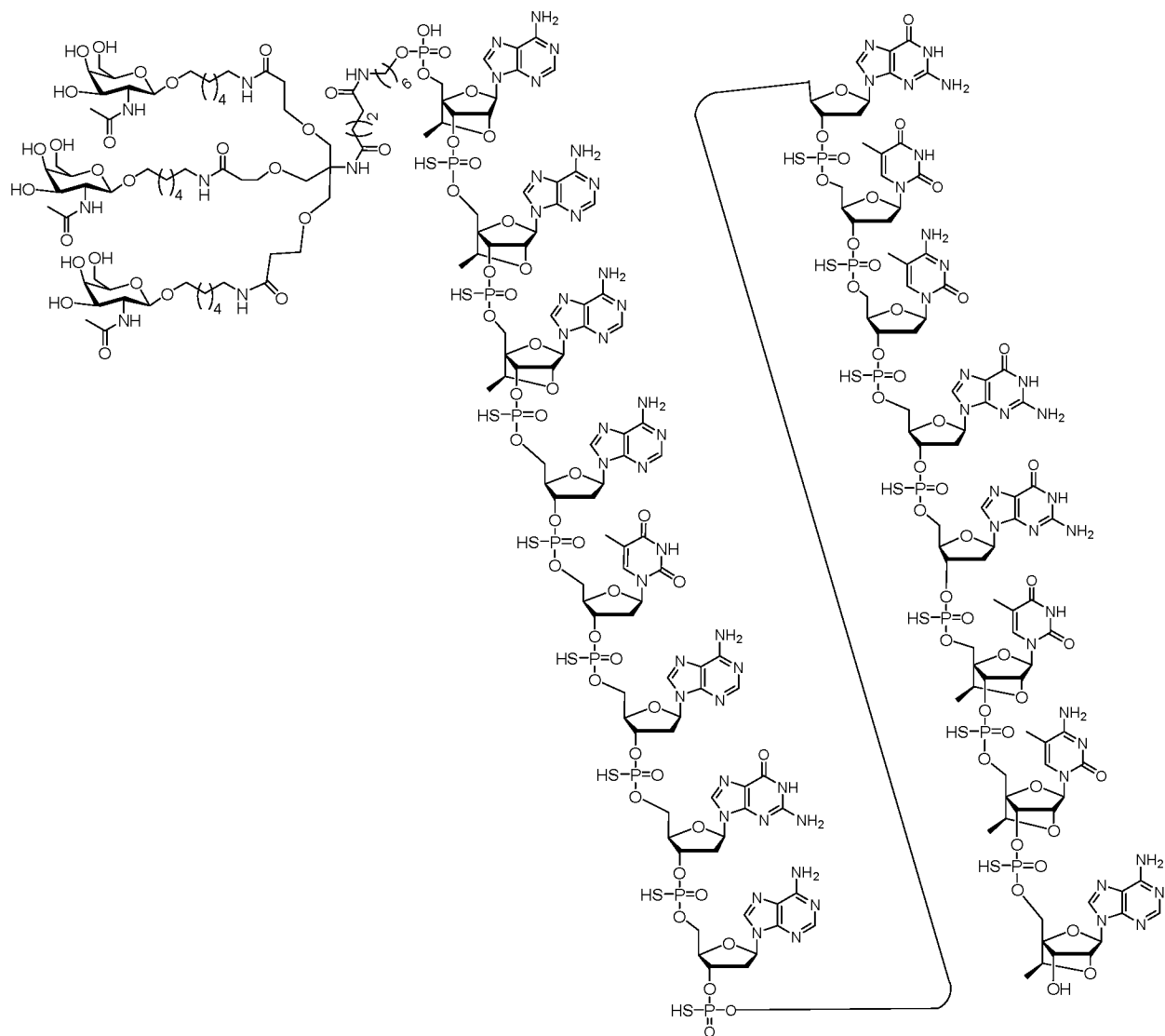
5 Вариант осуществления 42. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 37-41, где конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.

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

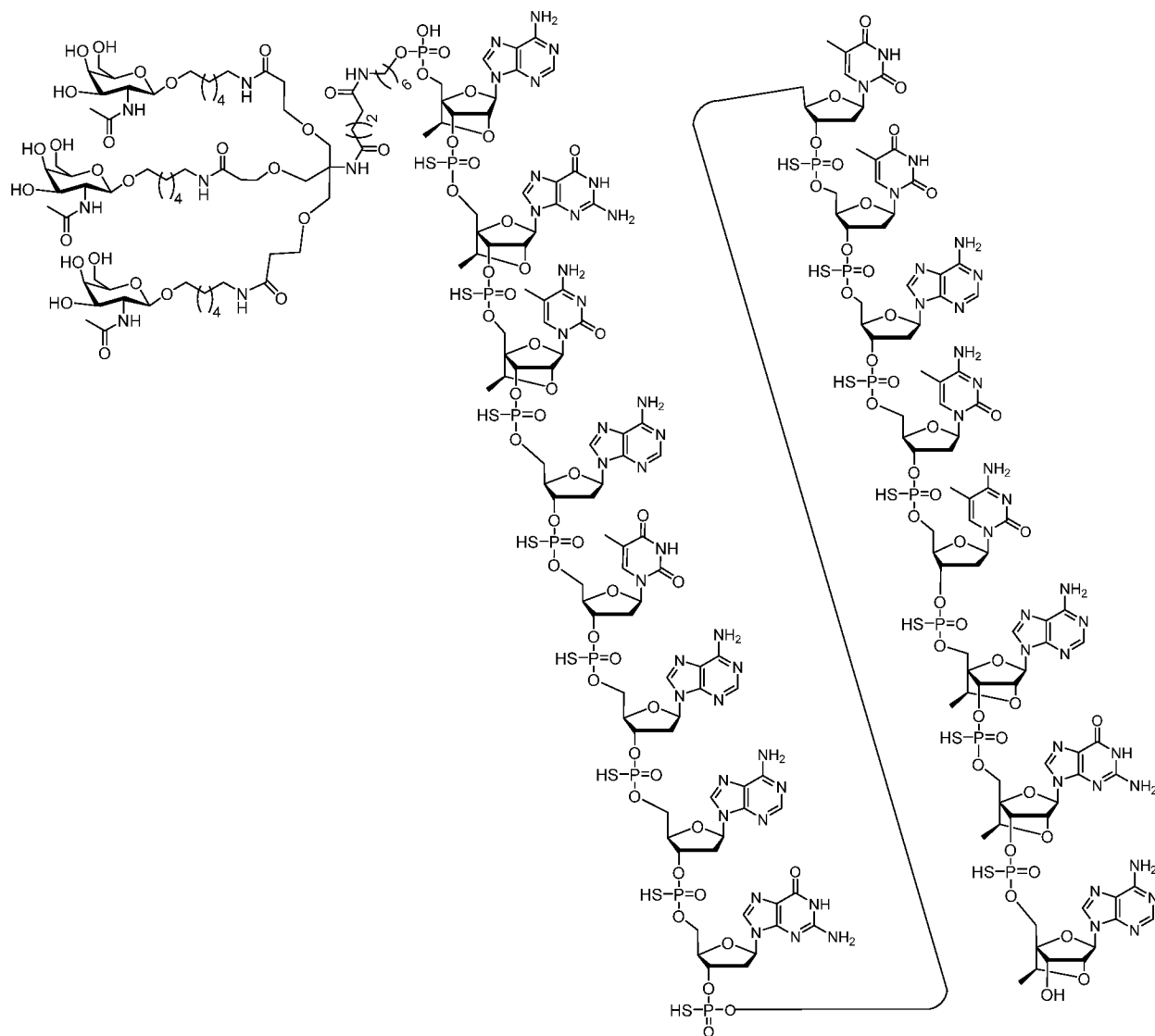
Вариант осуществления 43. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2990):



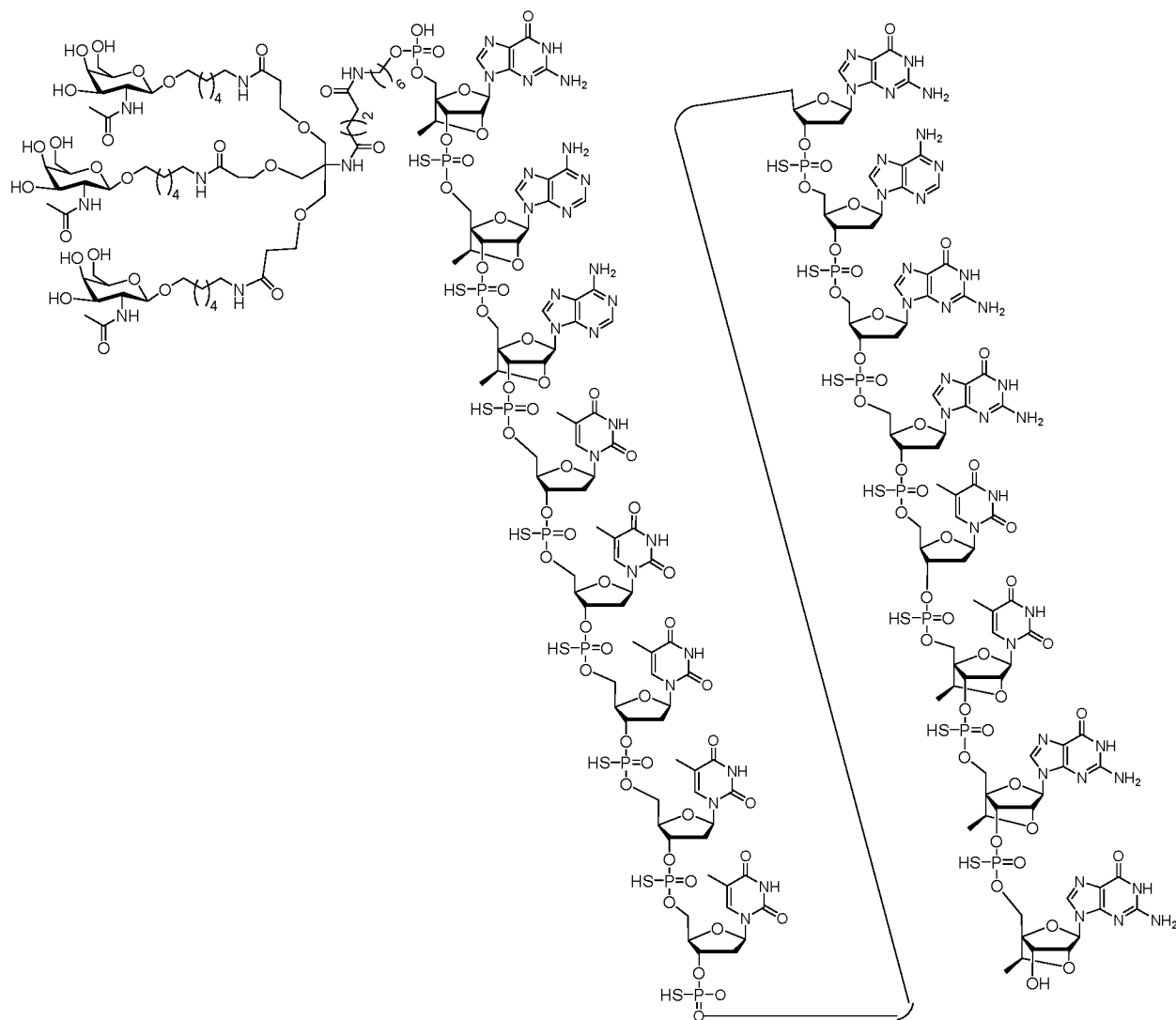
Вариант осуществления 44. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2991):



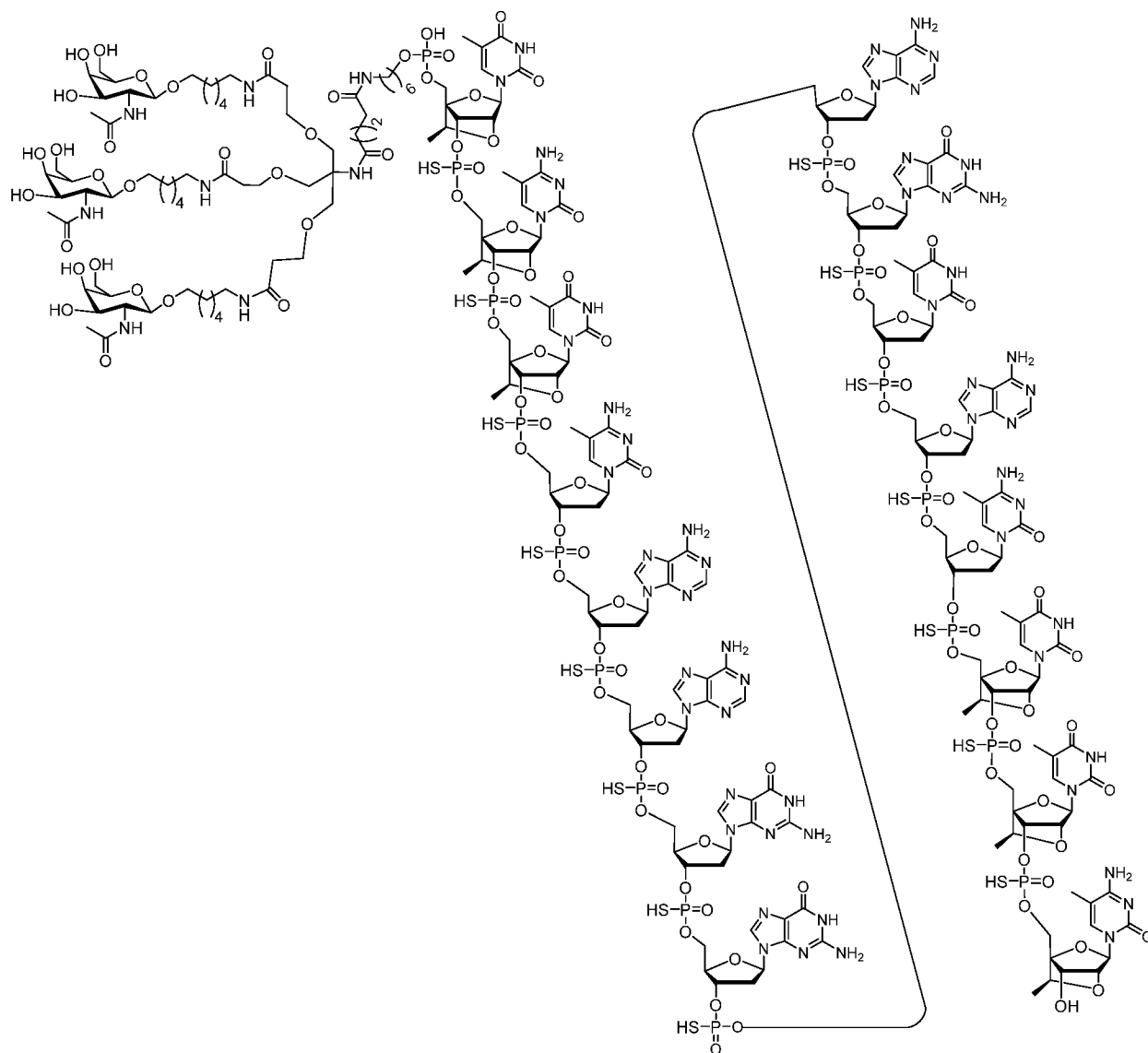
Вариант осуществления 45. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2992):



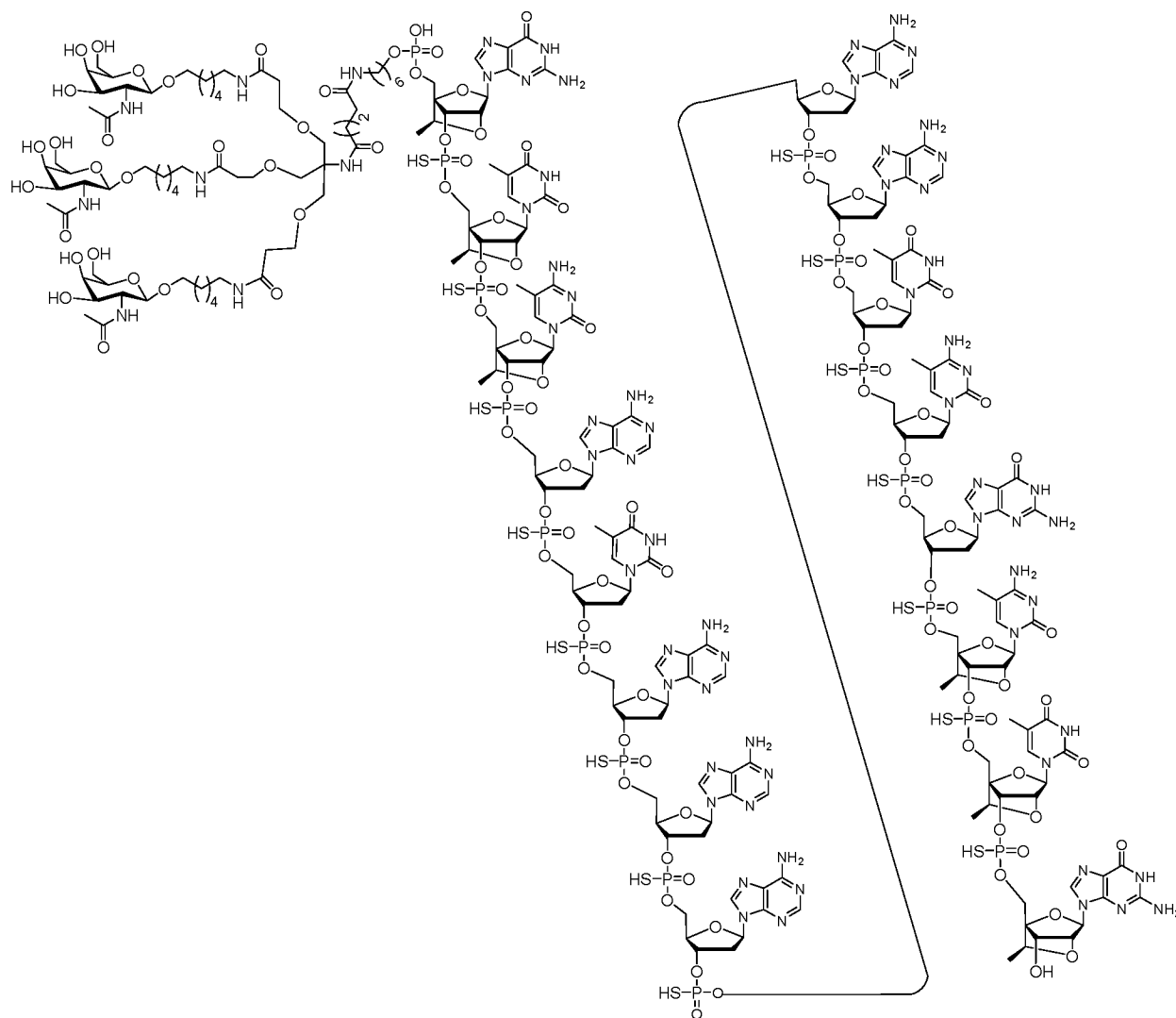
Вариант осуществления 46. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2993):



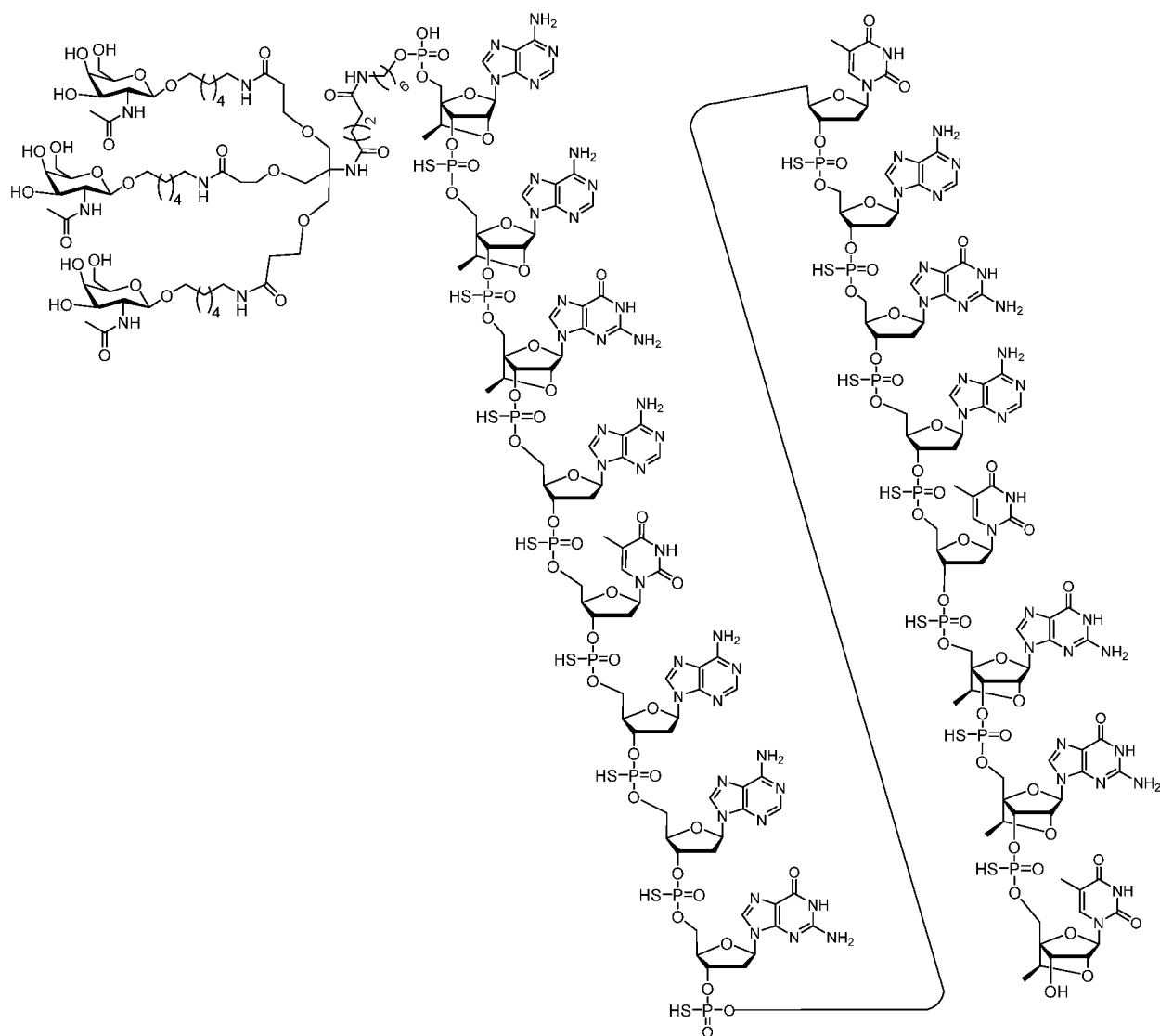
Вариант осуществления 47. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2994):



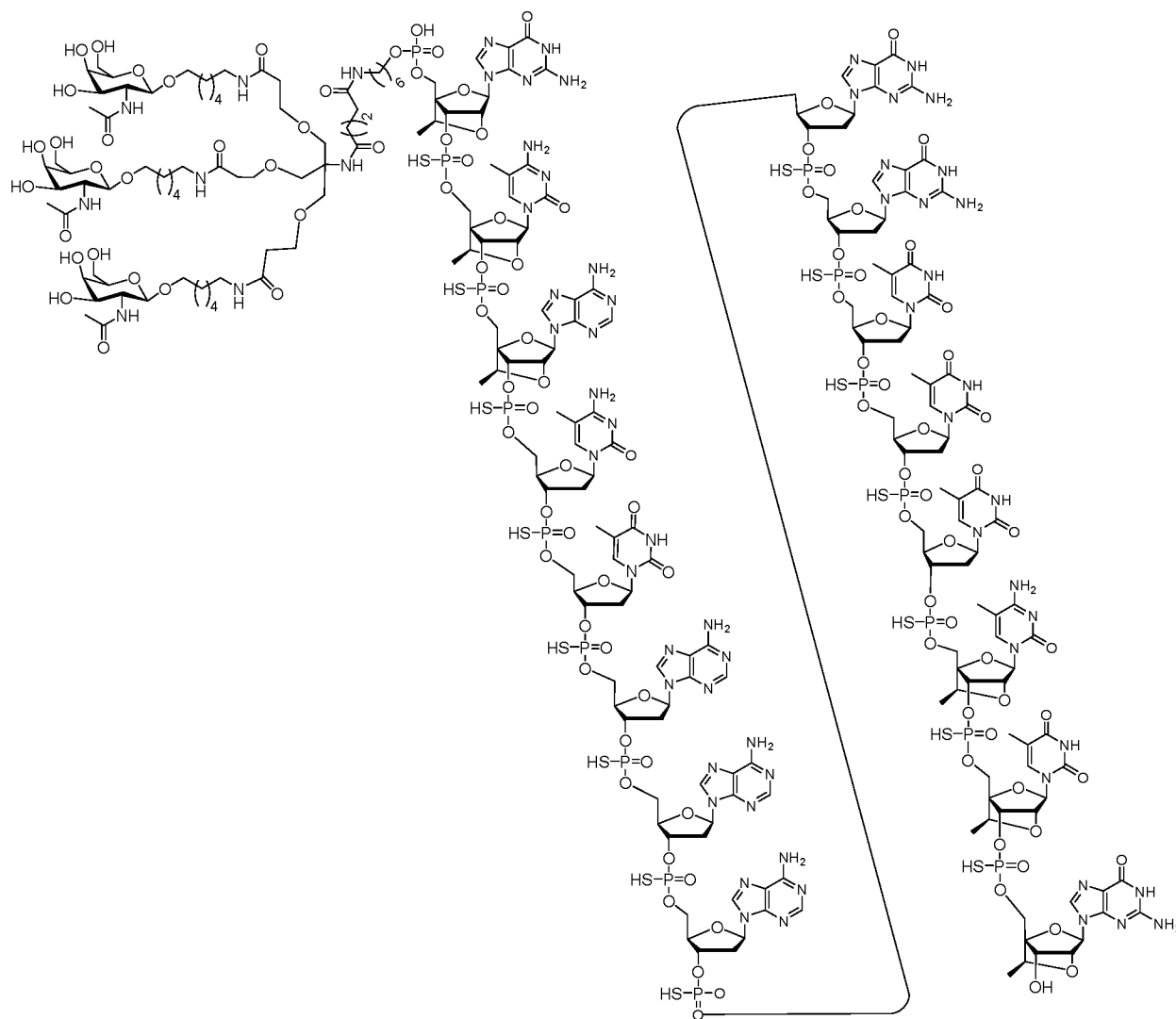
Вариант осуществления 48. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2995):



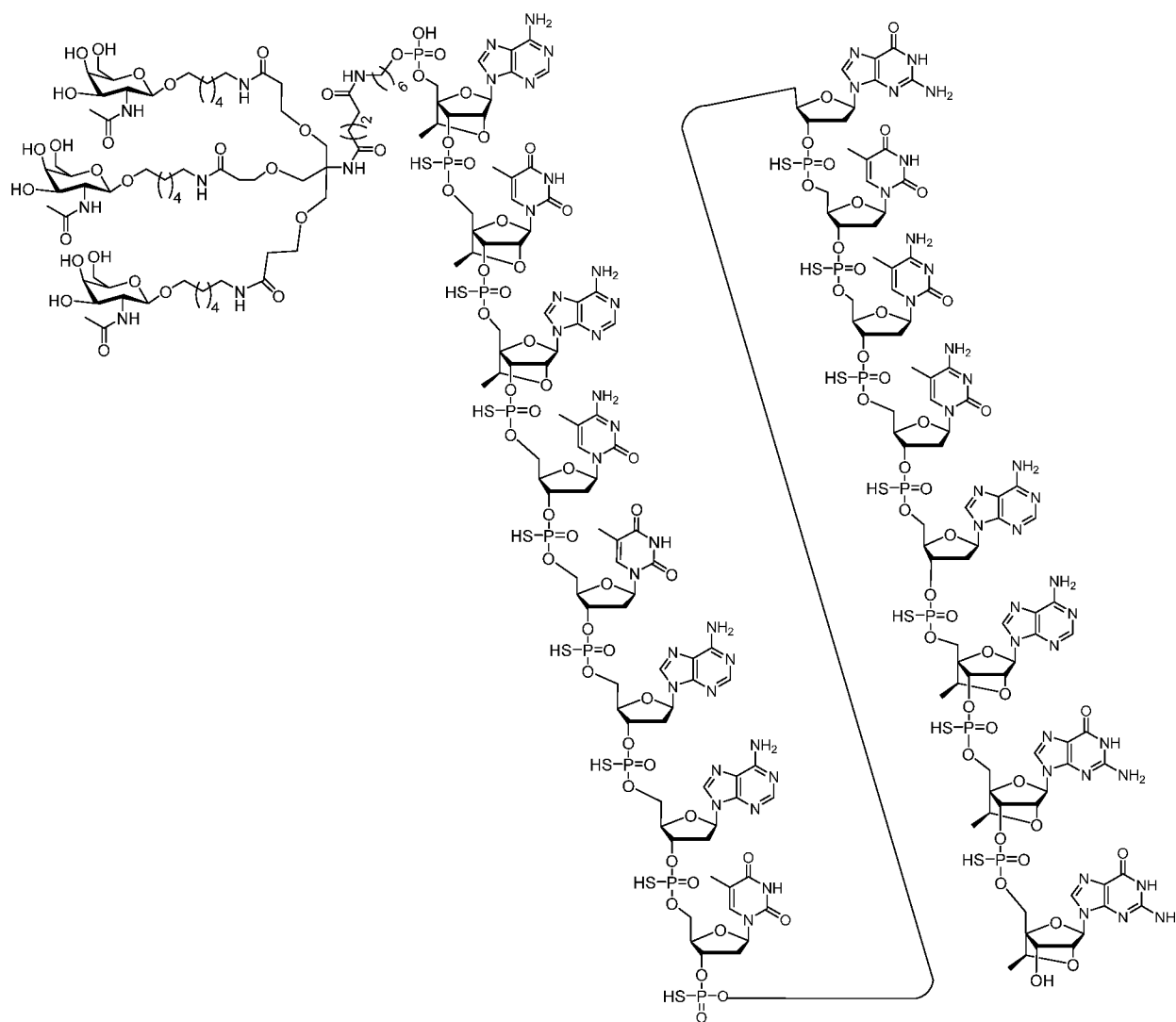
Вариант осуществления 49. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2996):



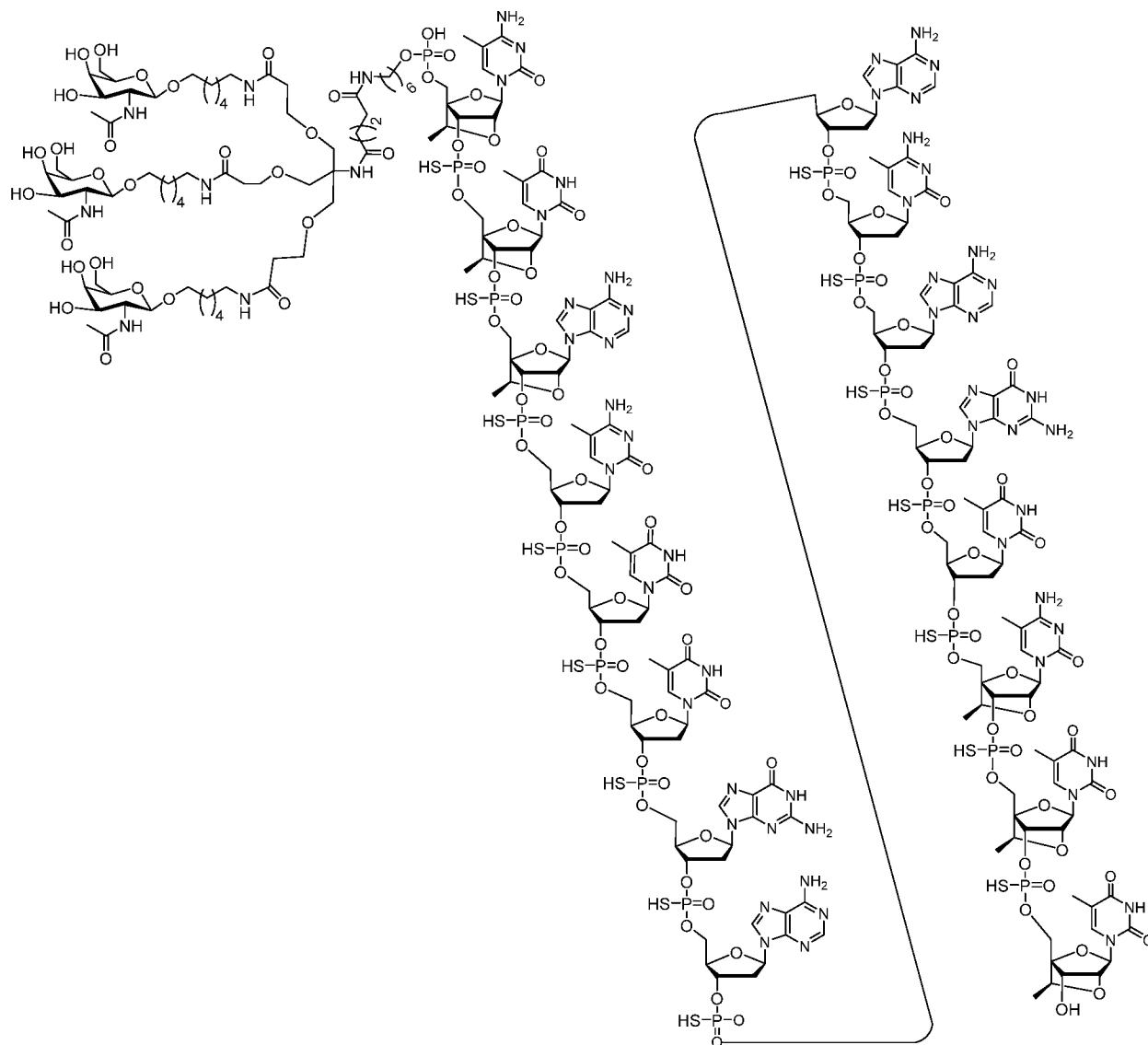
Вариант осуществления 50. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2997):



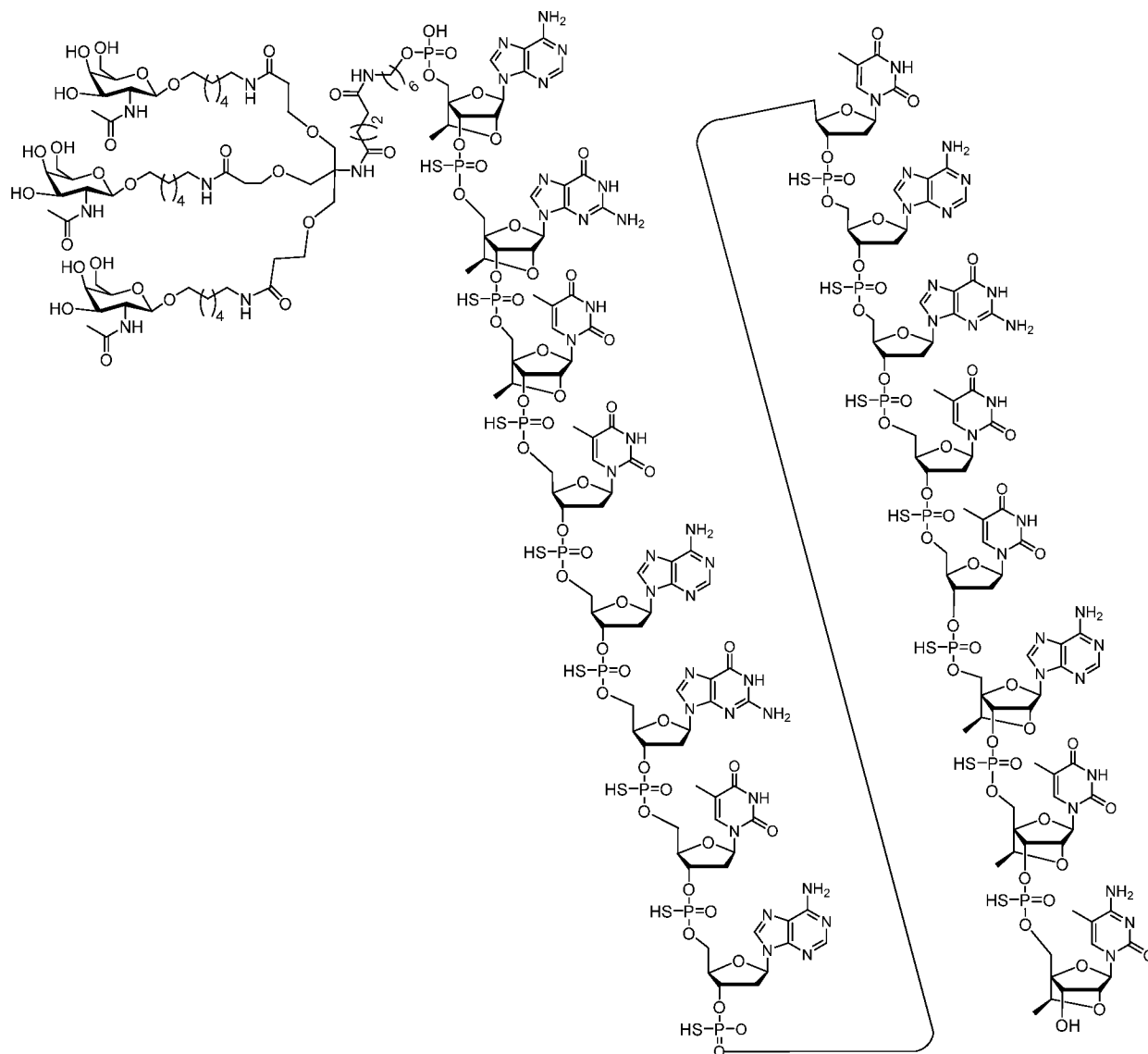
Вариант осуществления 51. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2998):



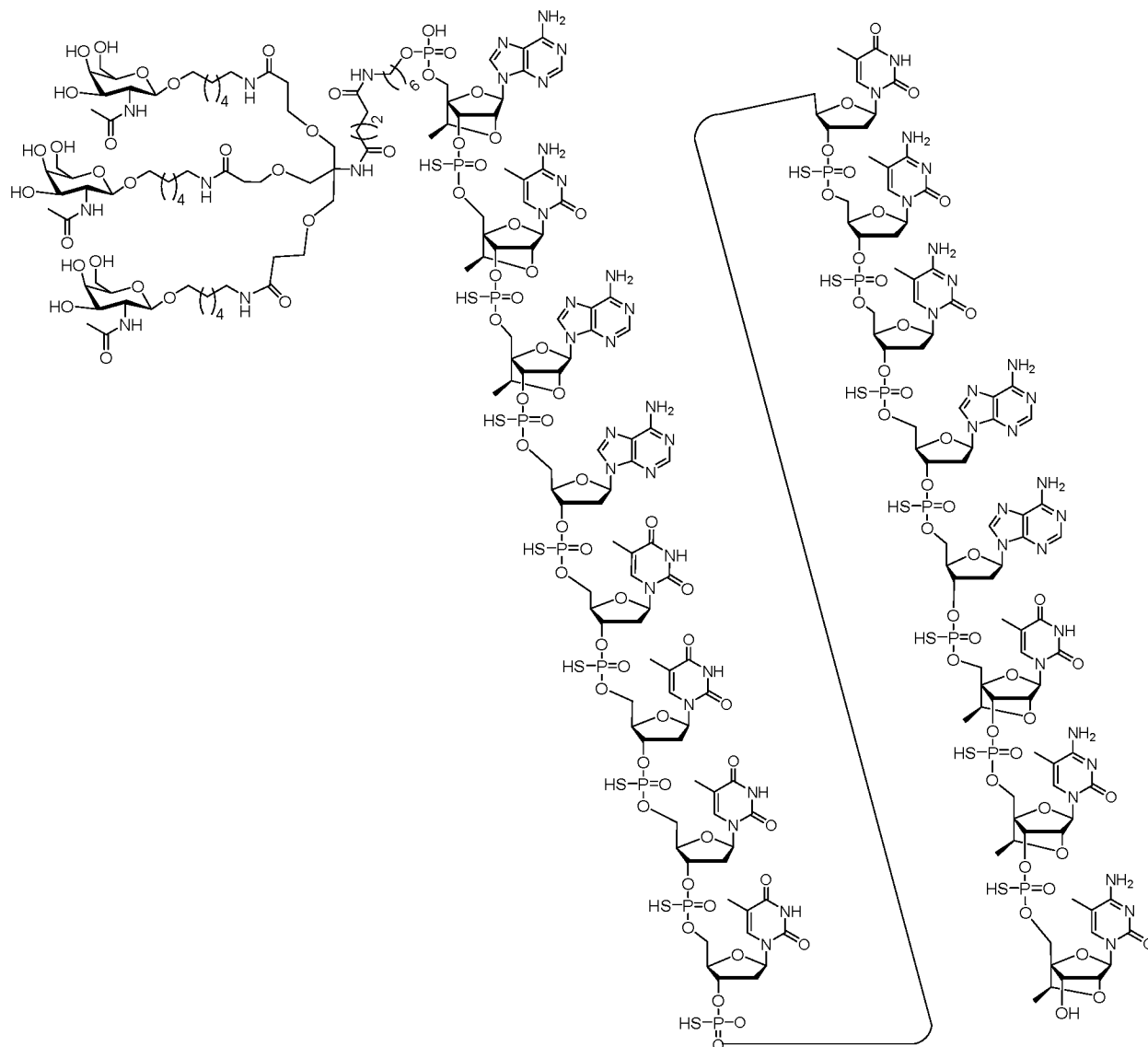
Вариант осуществления 52. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 2999):



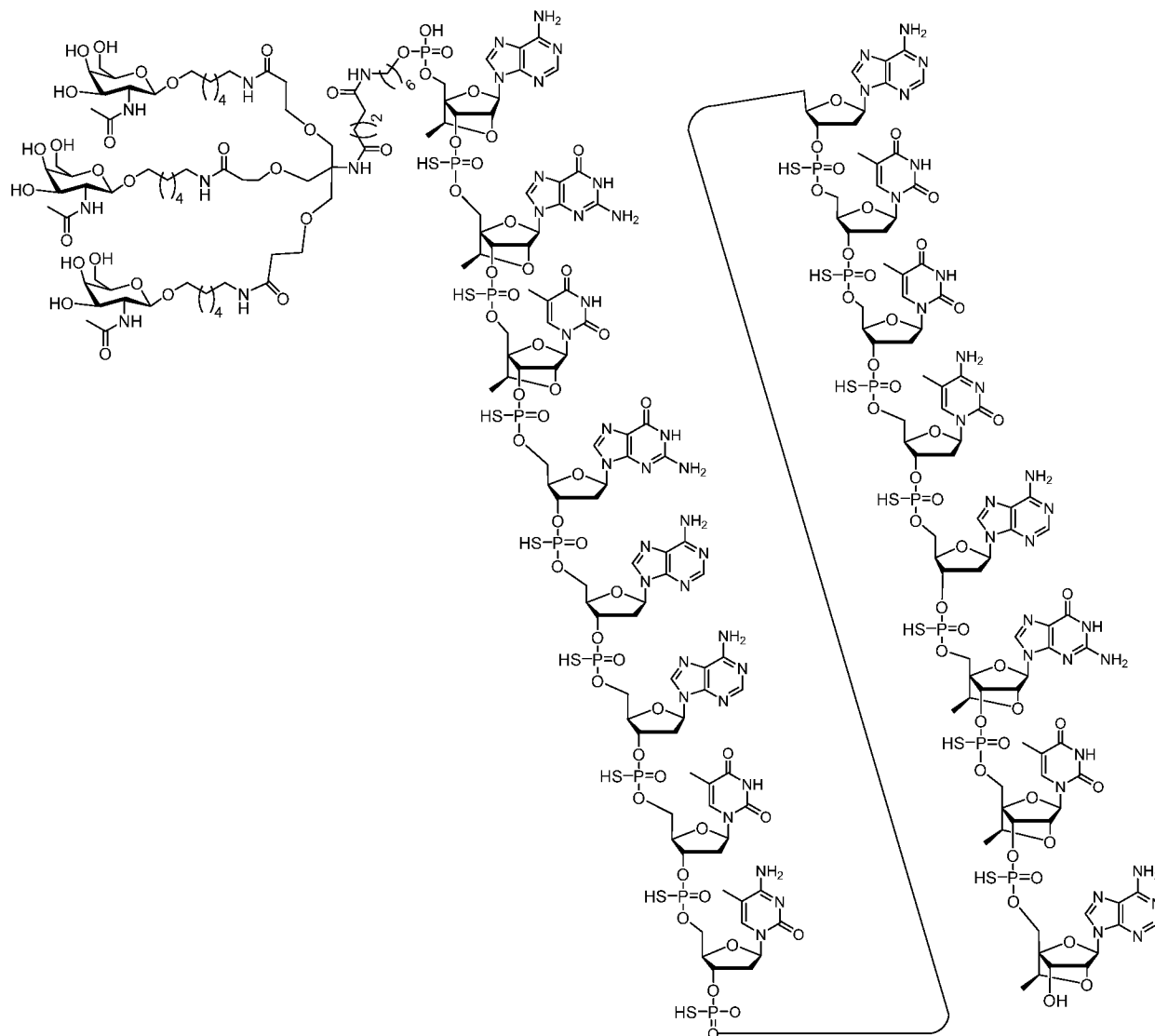
Вариант осуществления 53. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3000):



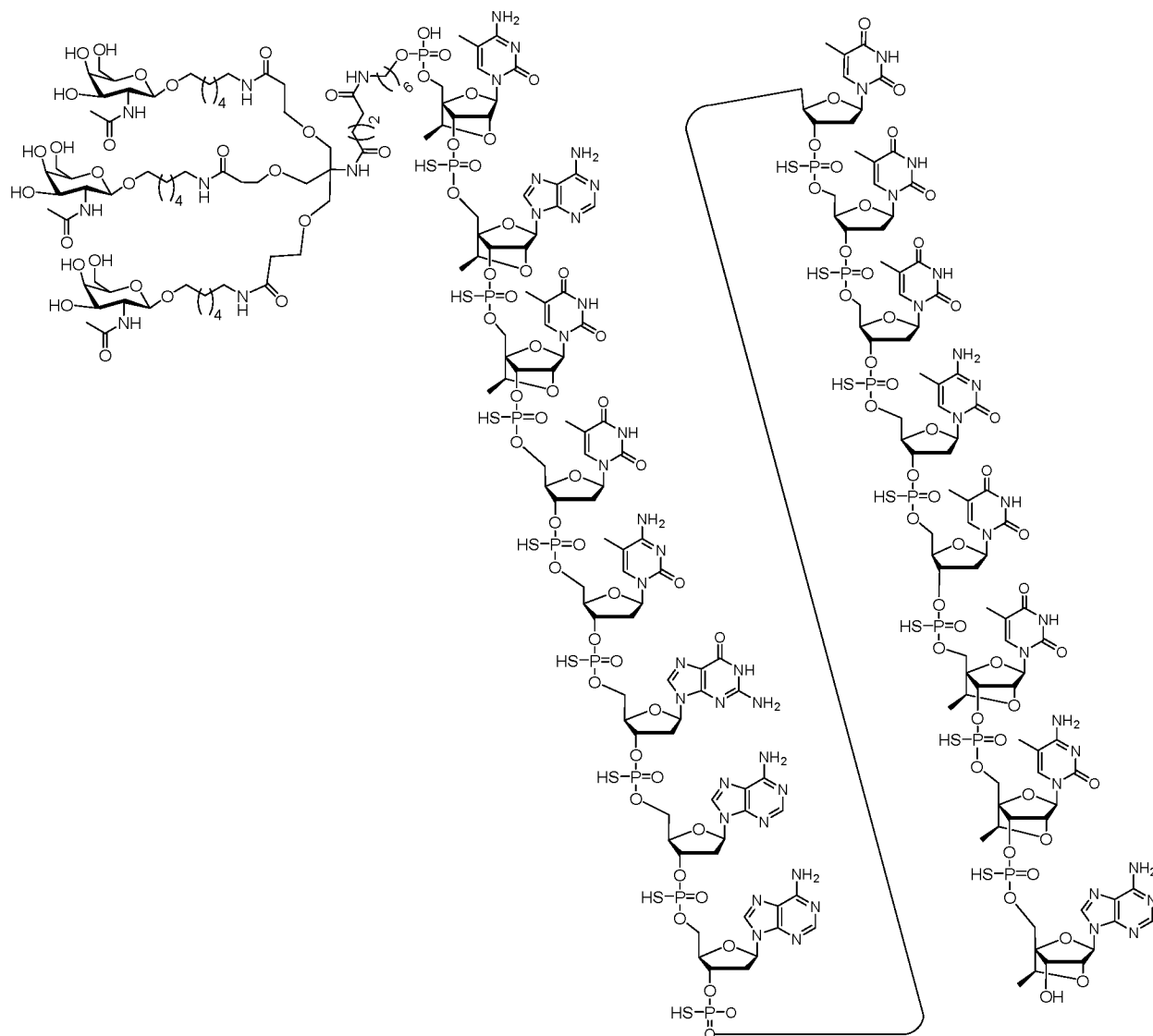
Вариант осуществления 54. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3001):



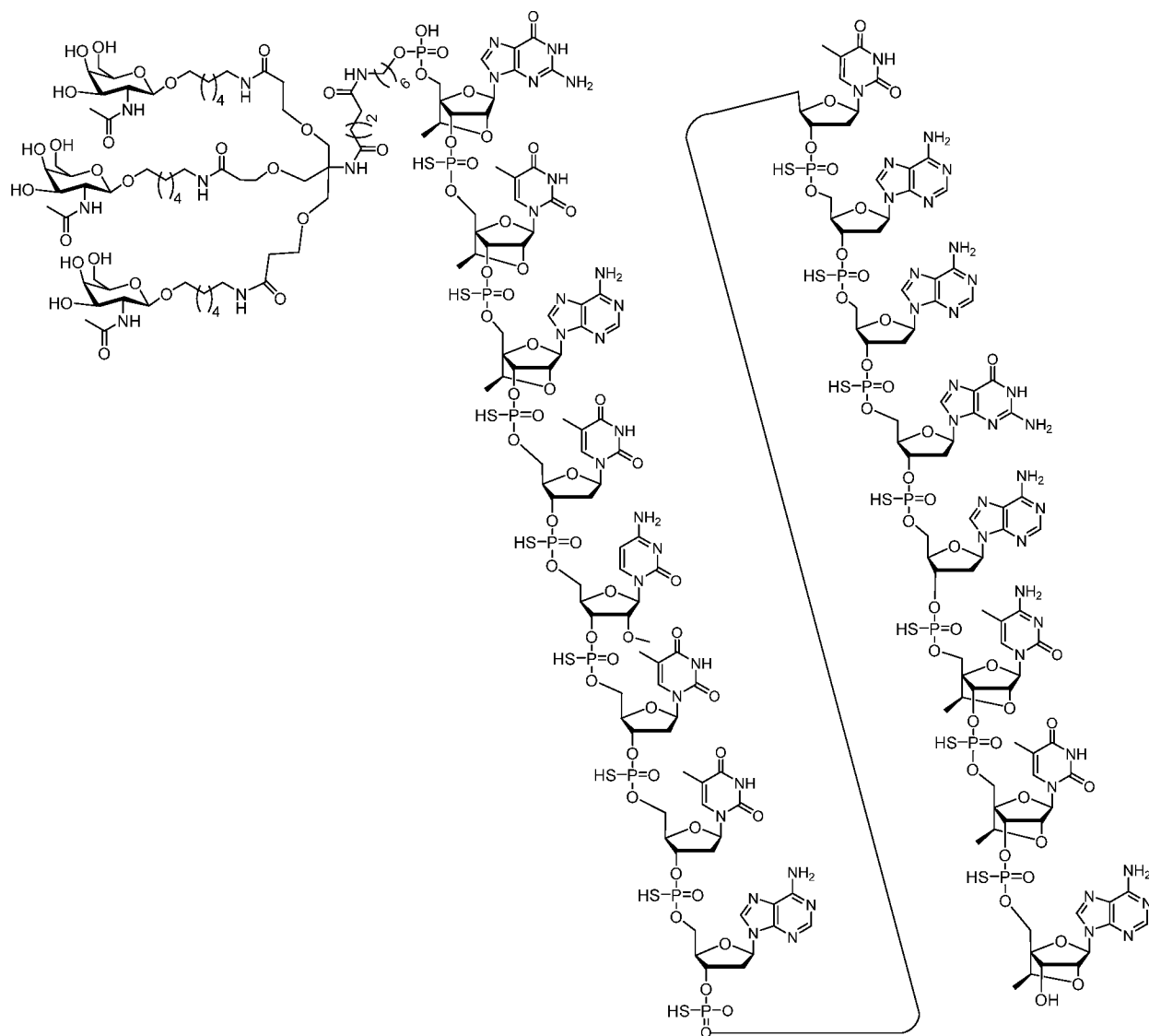
Вариант осуществления 55. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3002):



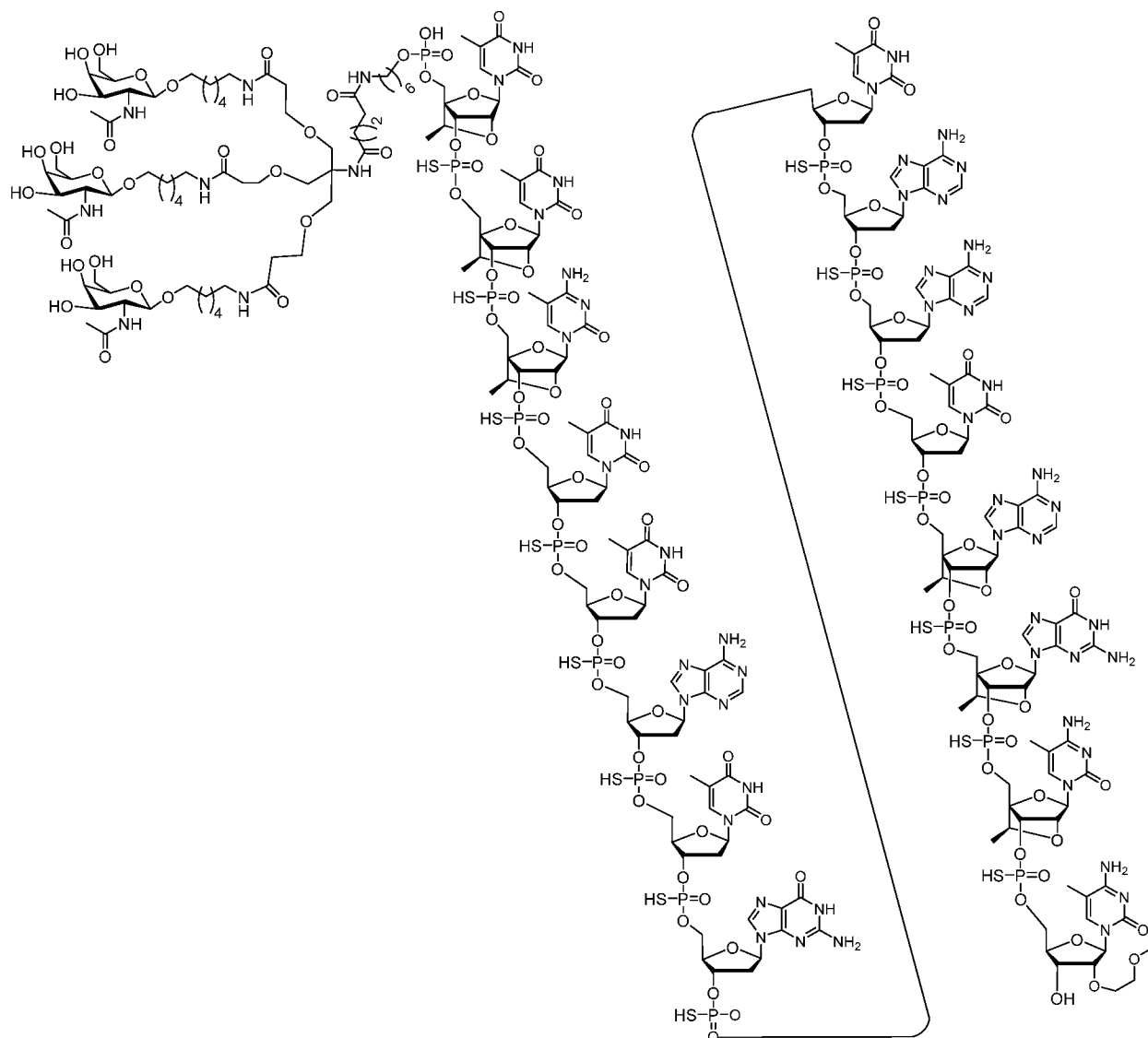
Вариант осуществления 56. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3003):



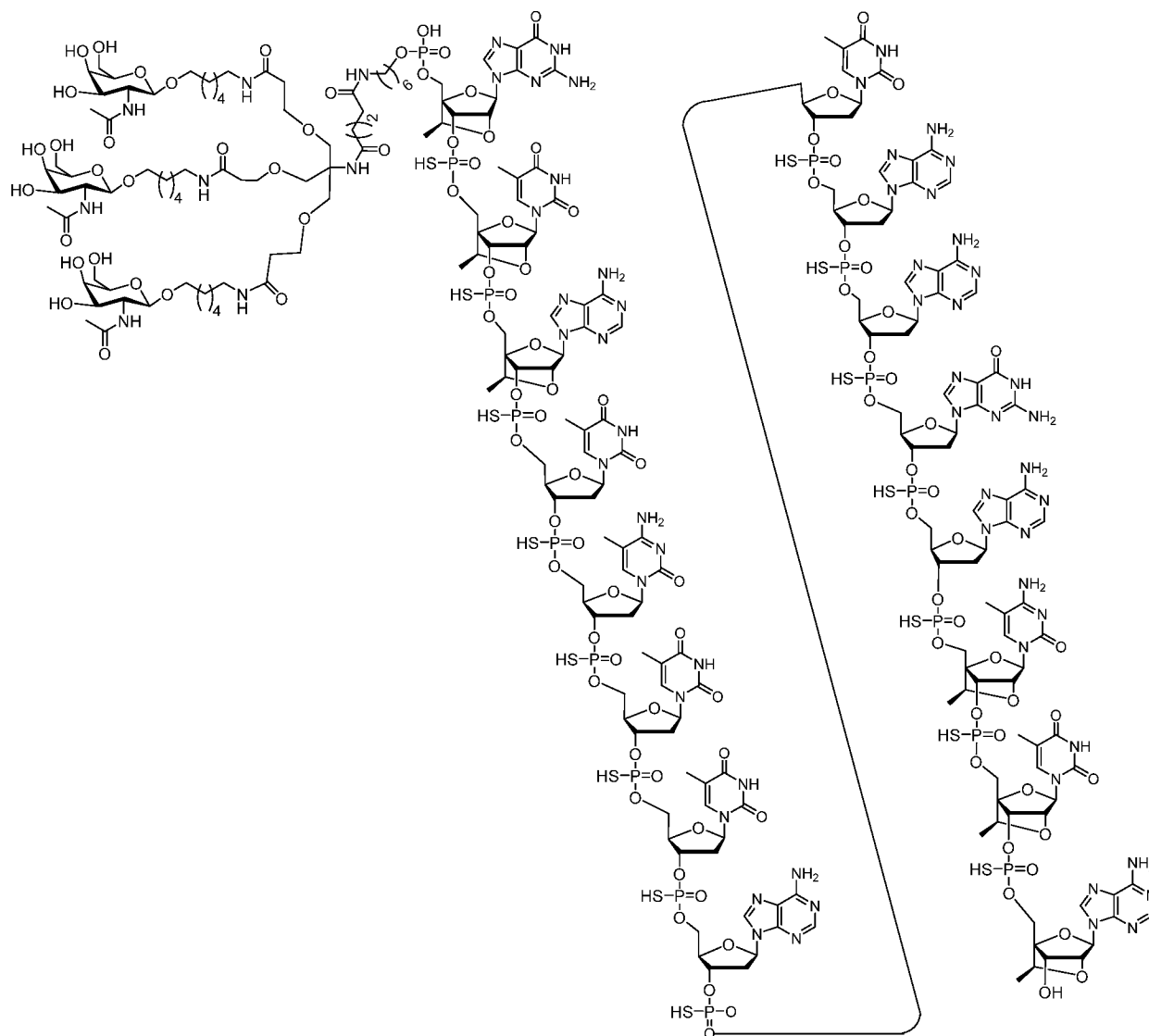
Вариант осуществления 57. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3004):



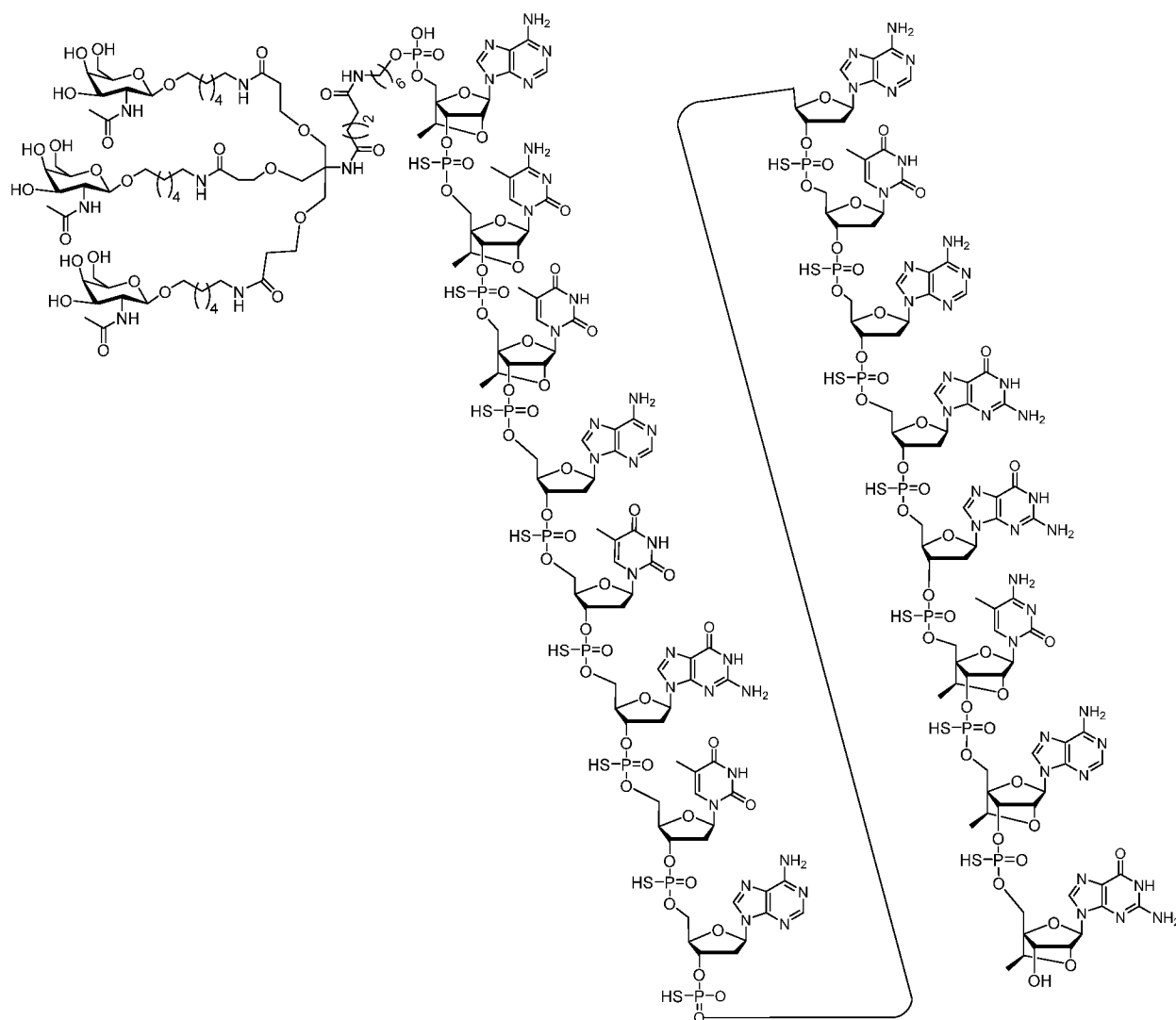
Вариант осуществления 58. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3005):



Вариант осуществления 59. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3006):



Вариант осуществления 60. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, характеризующееся следующей химической структурой, или его соль (SEQ ID NO: 3007):



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 заболевания.

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

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

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

Вариант осуществления 77. В определенных вариантах осуществления предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 73-76, где введение

30 соединения обеспечивает уменьшение интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.

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

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

10 *Некоторые показания*

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

15

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

20

25

30

 В определенных вариантах осуществления способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, ассоциированного с HSD17B13, у индивидуума включает введение индивидууму соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется лечение, предупреждение или

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

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

соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение

5 содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом

10 из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально. В определенных вариантах осуществления введение соединения обеспечивает улучшение

15 в отношении повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени, профилактику или предупреждение таковых. В определенных вариантах осуществления у индивидуума идентифицировано наличие заболевания, ассоциированного с HSD17B13, или наличие риска его развития.

20 В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии HSD17B13 у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с HSD17B13, или который подвержен риску его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется подавление экспрессии HSD17B13 у индивидуума. В определенных вариантах осуществления введение

25 соединения обеспечивает подавление экспрессии HSD17B13 в печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеются заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит,

30 стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеются повреждение печени, стеатоз, фиброз печени, цирроз, повышенные уровни аминотрансфераз или накопление жира в печени, или

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

В определенных вариантах осуществления способ подавления экспрессии HSD17B13 в клетке включает приведение клетки в контакт с соединением, содержащим специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется подавление экспрессии HSD17B13 в клетке. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой гепатоцит. В определенных вариантах осуществления клетка находится в печени. В определенных вариантах осуществления клетка находится в печени индивидуума, у которого имеются повреждение печени, стеатоз, фиброз печени, цирроз, повышенные уровни аминотрансфераз или накопление жира в печени, или который подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения предусматривает последовательность, состоящую из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований,

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

В определенных вариантах осуществления способ снижения выраженности или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с HSD17B13, или который подвержен риску его развития, включает введение индивидууму соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, за счет чего осуществляется снижение выраженности или подавление повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума. В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеются заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения предусматривает последовательность, состоящую из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность

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

10 Определенные варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфичный ингибитор HSD17B13, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с HSD17B13. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, 15 неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединения содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения содержит 20 олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединения 25 содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом 30 из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть однонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение. В определенных вариантах осуществления соединения вводят индивидууму парентерально.

Некоторые варианты осуществления охватывают соединение, содержащее специфичный ингибитор HSD17B13, для применения для снижения выраженности или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется

5 заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или который подвержен риску их развития. В

10 определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8

15 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах

20 осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть одонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

25 Некоторые варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, для изготовления или получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13. Некоторые варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, для получения лекарственного препарата для лечения

30 заболевания, ассоциированного с HSD17B13. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени,

гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит. В определенных вариантах осуществления соединение содержит антисмысловое соединение, нацеленное на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления

5 соединение содержит олигонуклеотид, нацеленный на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединение предусматривает последовательность, состоящую 8-80 связанных нуклеозидов и имеющую последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 8-2896. В определенных

10 вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых

15 оснований под любым из SEQ ID NO: 8-2896. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может быть одонитевым или двунитевым. В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления соединения может представлять собой антисмысловое соединение или олигомерное соединение.

Некоторые варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфичный ингибитор HSD17B13, для изготовления или получения

20 лекарственного препарата для снижения выраженности или подавления повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, цирроза, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума, у которого имеется заболевание, ассоциированное с HSD17B13, или который подвержен риску его развития. В

25 определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярную карциному, алкогольную болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или

30 первичный склерозирующий холангит. Определенные варианты осуществления охватывают применение соединения, содержащего специфический ингибитор HSD17B13, для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольную болезнь печени, неалкогольную болезнь

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

20 В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединения может быть нацеленным на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения содержит модифицированный олигонуклеотид, например, модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, 10-30 связанных нуклеозидов, 12-30 связанных нуклеозидов или 20 связанных нуклеозидов, или состоит из него. В
25 определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид является на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарным любой из последовательностей нуклеиновых оснований, указанных под SEQ ID NO: 1-4. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную
30 межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар и/или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар или 2'-О-метоксиэтил-модифицированный сахар, а

модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид содержит гэта-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; где гэта-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, непосредственно прилегая к ним, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар..

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

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

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

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

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

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

В любом из вышеперечисленных способов или вариантов применения соединение можно вводить парентерально. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение можно вводить посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение,

внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутрочерепное введение, например, интрастекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

Некоторые соединения

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

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

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

В определенных вариантах осуществления соединения являются двунитевыми. Такие двунитевые соединения содержат первый модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второй модифицированный олигонуклеотид, имеющий область, комплементарную первому модифицированному олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид представляет собой РНК-олигонуклеотид. В таких вариантах осуществления тиминное нуклеиновое основание в модифицированном олигонуклеотиде замещено урациловым нуклеиновым основанием. В определенных вариантах осуществления соединения содержит конъюгированную группу. В

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 12-30 связанных субъединиц. В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе,

В определенных вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 20 связанных субъединиц. В других вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид из 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 5 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных субъединиц. В определенных подобных вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, содержит олигонуклеотид, имеющий длину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 связанных субъединиц или длину в диапазоне, ограниченном любыми двумя из приведенных выше значений. В некоторых вариантах 10 осуществления связанные субъединицы представляют собой нуклеотиды, нуклеозиды или нуклеиновые основания.

В определенных вариантах осуществления соединения может дополнительно содержать дополнительные компоненты или элементы, такие как конъюгированная группа, которые присоединены к олигонуклеотиду. В определенных вариантах осуществления 15 такие соединения представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления такие соединения представляют собой олигомерные соединения. В вариантах осуществления, в которых конъюгированная группа содержит нуклеозид (т. е. нуклеозид, который связывает конъюгированную группу с олигонуклеотидом), нуклеозид конъюгированной группы не учитывается в длине олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления соединения могут быть укороченными или усеченными. Например, одна субъединица может быть удалена с 5'-конца (5'-концевое 20 усечение) или, в качестве альтернативы, с 3'-конца (3'-концевое усечение). В укороченном или усеченном соединении, нацеленном на нуклеиновую кислоту HSD17B13, могут быть удалены две субъединицы на 5'-конце или, в качестве альтернативы, могут быть удалены 25 две субъединицы на 3'-конце соединения. В качестве альтернативы, удаленные нуклеозиды могут быть распределены по всему соединению.

При наличии в удлиненном соединении одной дополнительной субъединицы дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце соединения. При 30 наличии двух или более дополнительных субъединиц добавленные субъединицы могут примыкать друг к другу, например, в соединении, имеющем две субъединицы, добавленные на 5'-конце (5'-концевое добавление) или, в качестве альтернативы, на 3'-конце (3'-концевое добавление) соединения. В качестве альтернативы, добавленные субъединицы могут быть распределены по всему соединению.

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

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанное в данном
30 документе, может содержать любую из описанных в данном документе олигонуклеотидных последовательностей, нацеленных на HSD17B13. В определенных вариантах осуществления соединения может быть двунитевым. В определенных вариантах осуществления соединения содержит первую нить, содержащую фрагмент из по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований из любой из SEQ

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

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

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

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

30 *Некоторые механизмы*

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды или состоят из них. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах

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

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

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

В определенных вариантах осуществления гибридизация соединений, описанных в данном документе, с нуклеиновой кислотой-мишенью не приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. В определенных подобных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к

изменению сплайсинга нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к подавлению связывающего взаимодействия между нуклеиновой кислотой-мишенью и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных подобных вариантах осуществления гибридизация соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению трансляции нуклеиновой кислоты-мишени.

5
10
15
20
25
30

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

Нуклеиновые кислоты-мишени, области-мишени и нуклеотидные последовательности

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

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

NM_001136230.2 (включена посредством ссылки, раскрыта в данном документе под SEQ ID NO: 4).

Гибридизация

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

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

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

Комплементарность

Считается, что олигонуклеотид является комплементарным другой нуклеиновой кислоте, если последовательность нуклеиновых оснований такого олигонуклеотида или одной или нескольких его областей соответствует последовательности нуклеиновых оснований другого олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты или одной или нескольких их областей при выравнивании двух последовательностей нуклеиновых оснований в противоположных направлениях. Описанные в данном документе совпадения нуклеиновых оснований или комплементарные нуклеиновые основания ограничены следующими парами: аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G) и 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G), если не указано иное. Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны характеризоваться комплементарностью нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду и могут содержать одно или несколько несовпадений нуклеиновых оснований. Олигонуклеотид является полностью комплементарным или на 100% комплементарным, если такие олигонуклеотиды характеризуются совпадениями нуклеиновых оснований по каждому нуклеозиду без каких-либо несовпадений нуклеиновых оснований.

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

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

Например, соединение, в котором 18 из 20 нуклеиновых оснований соединения являются комплементарными области-мишени и, следовательно, будут специфично гибридизироваться, будет представлять 90-процентную комплементарность. В этом примере остальные некомплементарные нуклеиновые основания могут образовывать кластеры или чередоваться с комплементарными нуклеиновыми основаниями и не обязательно должны быть смежными друг с другом или с комплементарными нуклеиновыми основаниями. По этой причине соединение, длина которого составляет 18 нуклеиновых оснований, имеющее четыре некомплементарных нуклеиновых основания, которые фланкированы двумя областями, полностью комплементарными нуклеиновой кислоте-мишени, будет характеризоваться общей комплементарностью с нуклеиновой

кислотой-мишенью, составляющей 77,8%. Процент комплементарности соединения с областью нуклеиновой кислоты-мишени можно определить обычным образом с помощью программ BLAST (средства поиска основного локального выравнивания) и программ PowerBLAST, известных из уровня техники (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649-656). Процент гомологии, идентичности или комплементарности последовательностей можно определить, например, с помощью программы Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Мэдисон, Висконсин), используя настройки по умолчанию, в которой используется алгоритм Смита-Уотермана (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482-489).

10 В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их определенные фрагменты являются полностью комплементарными (т. е. на 100% комплементарными) нуклеиновой кислоте-мишени или ее определенному фрагменту. Например, соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте HSD17B13 или ее области-мишени, или сегменту-мишени, или
15 последовательности-мишени. Как используется в данном документе, “полностью комплементарный” означает, что каждое нуклеиновое основание соединения является комплементарным соответствующему нуклеиновому основанию нуклеиновой кислоты-мишени. Например, соединение из 20 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований, при
20 условии, что в нуклеиновой кислоте-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, который является полностью комплементарным соединению. “Полностью комплементарный” также можно использовать применительно к определенному фрагменту первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований может быть
25 “полностью комплементарным” нуклеиновой кислоте-мишени длиной 400 нуклеиновых оснований. Фрагмент из 20 нуклеиновых оснований в соединении из 30 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени, если в последовательности-мишени имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований, в котором каждое нуклеиновое основание является комплементарным нуклеиновому основанию во фрагменте из 20 нуклеиновых оснований в соединении. В то же самое время соединение из 30 нуклеиновых оснований целиком может являться или может не являться полностью комплементарным последовательности-мишени в зависимости от того, являются ли остальные 10 нуклеиновых оснований в соединении также комплементарными последовательности-мишени.

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

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 8 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 9 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 10 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 11 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 12 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 13 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 14 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 15 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. В определенных вариантах осуществления соединения являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 16 нуклеиновых оснований в сегменте-мишени. Также предусматриваются соединения, которые являются комплементарными фрагменту из по меньшей мере 9, 10, 17, 18, 19, 20 или большего числа нуклеиновых оснований в сегменте-мишени или фрагменту в диапазоне, ограниченном любыми двумя из этих значений.

Идентичность

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, или их фрагменты являются идентичными одному или нескольким соединениям, или SEQ ID NO, или их фрагменту, раскрытым в данном документе, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% или по меньшей мере на такие значения. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются идентичными конкретной нуклеотидной последовательности, SEQ ID NO или соединению, представленному под конкретным номером ION, или их фрагменту, на приблизительно 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или любую процентную величину между такими значениями, при этом соединения содержат олигонуклеотид, имеющий одно или несколько несовпадающих нуклеиновых оснований. В определенных подобных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 5'-конца олигонуклеотида. В определенных подобных вариантах осуществления

несовпадение находится в положении 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 от 3'-конца олигонуклеотида.

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

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

15

Некоторые модифицированные соединения

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

25

А. Модифицированные нуклеозиды

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

30

1. Модифицированные сахарные фрагменты

В определенных вариантах осуществления сахарные фрагменты представляют собой небиициклические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой бициклические или трициклические сахарные фрагменты. В определенных вариантах

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные фуранозильные сахарные фрагменты, содержащие один или несколько ациклических заместителей, в том числе без ограничения заместителей в 2'-, 4'- и/или 5'-положениях. В определенных вариантах осуществления фуранозильный сахарный фрагмент представляет собой рибозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления один или несколько ациклических заместителей в небициклических модифицированных сахарных фрагментах являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают без ограничения 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" или "О-метил") и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из галогена, аллила, амина, азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀алкокси, замещенного O-C₁-C₁₀алкокси, O-C₁-C₁₀алкила, замещенного O-C₁-C₁₀алкила, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) или OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀алкил и 2'-замещающих групп, описанных в Cook et al., U.S. 6531584, Cook et al., U.S. 5859221 и Cook et al., U.S. 6005087. В определенных вариантах осуществления такие 2'-замещающие группы могут быть дополнительно замещены одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из гидроксила, амина, алкокси, карбокси, бензила, фенил, нитро (NO₂), тиола, тиоалкокси, тиоалкила, галогена, алкила, арила, алкенила и алкинила. Примеры 4'-замещающих групп, подходящих для линейных небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают без ограничения алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают без ограничения 5'-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахара содержат более одного немостикового заместителя в сахаре, например, в случае с 2'-F-5'-метил-модифицированными сахарными фрагментами, а также модифицированными

сахарными фрагментами и модифицированными нуклеозидами, описанными в Migawa et al., WO 2008/101157 и Rajeev et al., US2013/0203836.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небициклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и N-замещенного ацетамида (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, защитную группу для аминогруппы или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀алкил.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небициклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид или небициклический 2'-модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий линейную 2'-замещающую группу, выбранную из F, OCH₃ и OCH₂CH₂OCH₃.

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

Определенные модифицированные сахарные фрагменты содержат мостиковый заместитель в сахаре, который образует второе кольцо, в результате чего образуется бициклический сахарный фрагмент. В определенных подобных вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозного кольца. В определенных подобных вариантах осуществления фуранозное кольцо представляет собой рибозное кольцо. Примеры таких 4'-2'-мостиковых заместителей в сахаре включают без ограничения 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (называемый "конформационно ограниченным этилом" или "сEt" в S-конфигурации), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("конформационно ограниченный МОЕ" или "сМОЕ") и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457

и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' и его аналоги (см., например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см., например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см., например, Zhou, et al., *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' и его аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' и 4'-CH₂-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂алкил (см., например, Imanishi et al., U.S. 7427672).

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

x равняется 0, 1 или 2;

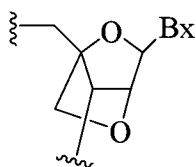
n равняется 1, 2, 3 или 4;

каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂алкил, замещенный C₁-C₁₂алкил, C₂-C₁₂алкенил, замещенный C₂-C₁₂алкенил, C₂-C₁₂алкинил, замещенный C₂-C₁₂алкинил, C₅-C₂₀арил, замещенный C₅-C₂₀арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇алициклический радикал, замещенный C₅-C₇алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил(C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁) или сульфоксил (S(=O)-J₁); и при этом каждый J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂алкил, замещенный C₁-C₁₂алкил, C₂-C₁₂алкенил, замещенный C₂-C₁₂алкенил, C₂-C₁₂алкинил, замещенный C₂-C₁₂алкинил, C₅-C₂₀арил, замещенный C₅-C₂₀арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂аминоалкил или защитную группу.

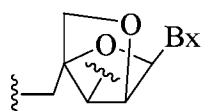
Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны из уровня техники, см., например: Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 8362-8379; Elayadi et al., *Curr. Opinion Invens. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; Orum et al., *Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; Wengel et al., U.S. 7053207,

Imanishi et al., U.S. 6268490, Imanishi et al. U.S. 6770748, Imanishi et al., U.S. RE44779; Wengel et al., U.S. 6794499, Wengel et al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133, Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; и Ramasamy et al., U.S. 6525191, Torsten et al., WO 2004/106356, Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; Allerson et al., US2008/0039618; и Migawa et al., US2015/0191727.

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



LNA (β -D-конфигурация)
мостик = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (α -L-конфигурация)
мостик = 4'-CH₂-O-2'

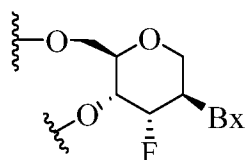
α -L-метиленокси-модифицированные (4'-CH₂-O-2') или имеющие конфигурацию α -L-LNA бициклические нуклеозиды были включены в олигонуклеотиды, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общее описание бициклических нуклеозидов включает обе изомерные конфигурации. Если положения конкретных бициклических нуклеозидов (например, LNA или сEt) идентифицированы в проиллюстрированных в данном документе на примерах вариантах осуществления, то они находятся в конфигурации β -D, если не указано иное.

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой имитаторы сахаров. В определенных подобных вариантах осуществления атом кислорода в сахарном фрагменте заменен, например, атомом серы, углерода или азота. В определенных подобных вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые

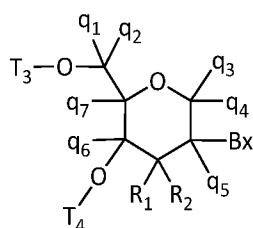
заместители, описанные в данном документе. Например, определенные имитаторы сахаров содержат 4'-атом серы и замещение в 2'-положении (см., например, Bhat et al., U.S. 7875733, и Bhat et al., U.S. 7939677) и/или в 5'-положении.

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



F-HNA

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



где независимо для каждого указанного модифицированного ТНР-нуклеозида:

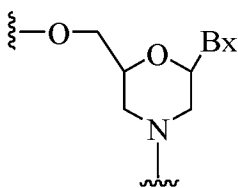
Bx представляет собой компонент, являющийся нуклеиновым основанием;

каждый из T3 и T4 независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, или один из T3 и T4 представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остальной частью олигонуклеотида, а другой из T3 и T4 представляет собой H, защитную группу для гидроксильной группы, связанную конъюгированную группу или 5'- или 3'-концевую

группу; каждый из $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 независимо представляет собой H, C₁-С₆алкил, замещенный C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, замещенный C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил или замещенный C₂-С₆алкинил; и каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂ и CN, где X представляет собой O, S или NJ₁, а каждый из J₁, J₂ и J₃ независимо представляет собой H или C₁-С₆алкил.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные ТНР-нуклеозиды, где каждый из $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 является отличным от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ и q_7 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления предусмотрены модифицированные ТНР-нуклеозиды, где один из R₁ и R₂ представляет собой F. В определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой F, а R₂ представляет собой H, в определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метокси, а R₂ представляет собой H, и в определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метоксиэтокси, а R₂ представляет собой H.

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



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

В определенных вариантах осуществления имитаторы сахаров содержат ациклические компоненты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические имитаторы сахаров, включают без ограничения пептидную нуклеиновую

кислоту (“PNA”), ациклическую бутил-нуклеиновую кислоту (см., например, Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), а также нуклеозиды и олигонуклеотиды, описанные в Manoharan et al., US2013/130378.

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат 2'-ОМе-модифицированный нуклеозид в гэпе сEt-гэпмера. В определенных вариантах осуществления 2'-ОМе-модифицированный нуклеозид находится в положении 2 10 или 3 гэпа. В определенных вариантах осуществления 2'-ОМе-модифицированный нуклеозид находится в положении 2 гэпа. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат мотив из сахаров kkkdmdddddkkk, где каждая k обозначает сEt-нуклеозид, каждая d обозначает 2'-β-D-дезоксирибозильный нуклеозид, и каждая m обозначает нуклеозид, содержащий 2'-ОМе-сахарный фрагмент 15 (“2'-ОМе-нуклеозид”).

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются формулой A-B-C, где A представляет собой 5'-концевую область, B представляет собой центральную область, и C представляет собой 3'-концевую область. В определенных вариантах осуществления каждая из A и C состоит из 1-5 связанных 20 нуклеозидов, и B состоит из 7-11 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления A и C состоят из 3 связанных сEt-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления второй нуклеозид центральной области содержит 2'-ОМе-модифицированный сахарный фрагмент, а каждый из оставшихся нуклеозидов из центральной области содержит 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент.

25 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат нейтральную фосфонатную связь в одном или нескольких положениях. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат метоксипропилфосфонатную связь в одном или нескольких положениях. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров в модифицированном олигонуклеотиде 30 представляет собой гэпмер, и мотив из межнуклеозидных связей предусматривает по меньшей мере одну метоксипропилфосфонатную связь в гэпе. В определенных вариантах осуществления метоксипропилфосфонатная связь находится между вторым и третьим нуклеозидами в гэпе. В определенных вариантах осуществления

метоксипропилфосфонатная связь находится между третьим и четвертым нуклеозидами в гэпе.

2. Модифицированные нуклеиновые основания

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

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и O-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, 5-метилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинил(C≡C-CH₃)-урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогено, в частности, 5-брома, 5-трифторметила, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-дезагуанина, 7-дезааденина, 3-дезагуанина, 3-дезааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил-4-N-бензоилцитозина, 5-метил-4-N-

бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, оснований, обладающих способностью к неспецифическому спариванию, оснований с увеличенным размером и фторированных оснований. Дополнительные модифицированные нуклеиновые основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтоксид)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-образный зажим). Модифицированные нуклеиновые основания также могут включать нуклеиновые основания, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено другими гетероциклами, например, 7-дезааденином, 7-дезагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Дополнительные нуклеиновые основания включают нуклеиновые основания, раскрытые в Merigan et al., U.S. 3687808, нуклеиновые основания, раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и нуклеиновые основания, раскрытые в главах 6 и 15 Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

Публикации, в которых изложено получение некоторых из вышеупомянутых модифицированных нуклеиновых оснований, а также других модифицированных нуклеиновых оснований, включают без ограничения Manoharan et al., US2003/0158403, Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255; Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al., U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S. 5587469; Froehler et al., U.S. 5594121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., U.S. 6166199; и Matteucci et al., U.S. 6005096.

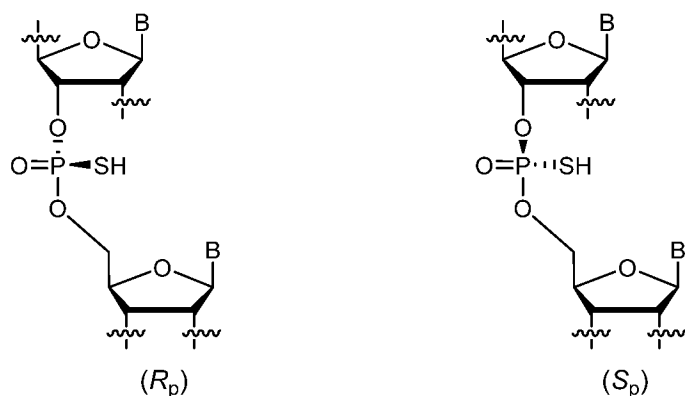
В определенных вариантах осуществления соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту HSD17B13, содержат одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин. В определенных вариантах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

Модифицированные межнуклеозидные связи

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

Иллюстративные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получить в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде совокупностей модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфотиоатные связи в конкретных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфотиоатные межнуклеозидные связи, где все из фосфотиоатных межнуклеозидных связей являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать с применением таких способов синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой фосфотиоатной связи. Тем не менее, как хорошо понятно специалистам в данной области, каждый отдельный фосфотиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида характеризуется определенной стереоконфигурацией. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или несколько конкретных фосфотиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфотиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в совокупности. В определенных вариантах осуществления конкретная

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



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

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

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды с модифицированными межнуклеозидными связями содержат межнуклеозидные связи, в которых сохраняется атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, которые не имеют атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают без ограничения

фосфодиэфирные, фосфотриэфирные, метилфосфонатные, фосфорамидатные и фосфотиоатные связи. Хорошо известны способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор связей.

В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны друг с другом с помощью любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяются наличием или отсутствием атома фосфора. Иллюстративные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфатные связи, которые охватывают фосфодиэфирную связь ("P=O") (также называемые немодифицированными или встречающимися в природе связями), фосфотриэфирные, метилфосфонатные, фосфорамидатные, а также фосфотиоатные ("P=S") и дифосфотиоатные ("HS-P=S") связи. Иллюстративные не содержащие фосфор межнуклеозидные связывающие группы включают без ограничения метиленметиляминогруппу (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂), тиоэфирную, тиокарбаматную (-O-C(=O)(NH)-S-), силоксановую (-O-SiH₂-O-) и N,N'-диметилгидразиновую (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-) группы. Модифицированные межнуклеозидные связи, в отличие от встречающихся в природе фосфатных связей, можно использовать для изменения, как правило, увеличения, устойчивости олигонуклеотида к действию нуклеаз. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, можно получать в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Иллюстративные хиральные межнуклеозидные связи включают без ограничения алкилфосфонатные и фосфотиоатные связи. Способы получения фосфорсодержащих и не содержащих фосфор межнуклеозидных связей хорошо известны специалистам в данной области техники.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают без ограничения фосфотриэфирные, метилфосфонатные связи, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), 3-амидную (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), 4-амидную (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), формацетальную (3'-O-CH₂-O-5'), метоксипропильную и тиоформацетальную связи (3'-S-CH₂-O-5'). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, включающие силоксановую (диалкилсилоксановую), карбоксилатную сложноэфирную, карбоксамидную, сульфидную, сульфонатную сложноэфирную и амидные связи (см., например, Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие комбинацию составляющих частей N, O, S и CH₂.

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

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область, имеющую чередующийся мотив из межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат область с однородно модифицированными межнуклеозидными связями. В определенных подобных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит область, имеющую однородные связи, представляющие собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид имеет однородные фосфотиоатные связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида выбрана из фосфодиэфирной и фосфотиоатной, и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь является фосфотиоатной.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 6 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 8 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере 10 фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 6 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один блок, состоящий из по меньшей мере 8 последовательно расположенных фосфотиоатных межнуклеозидных связей. В определенных вариантах

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

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

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

3. Некоторые мотивы

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. Олигонуклеотиды могут иметь мотив, например, характерный участок из немодифицированных и/или модифицированных сахарных

фрагментов, нуклеиновых оснований и/или межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахар. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат

5 один или несколько модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления характерный участок или мотив определяют модифицированные, немодифицированные и модифицированные разными способами

10 сахарные фрагменты, нуклеиновые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления каждый характерный участок из сахарных фрагментов, нуклеиновых оснований и межнуклеозидных связей является независимым от других. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид можно описать с помощью его мотива из сахаров,

15 мотива из нуклеиновых оснований и/или мотива из межнуклеозидных связей (как используется в данном документе, мотив из нуклеиновых оснований описывает модификации нуклеиновых оснований независимо от последовательности нуклеиновых оснований).

а. Некоторые мотивы из сахаров

20 В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или несколько типов модифицированных сахарных и/или немодифицированных сахарных фрагментов, расположенных вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива из сахаров. В

25 некоторых случаях такие мотивы из сахаров включают без ограничения любые обсуждаемые в данном документе модификации сахаров.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую гэтапмерный мотив, которая содержит две внешние области, или “фланги”, и центральную или внутреннюю область, или “гэтап”, или состоит из нее. Три

30 области гэтапмерного мотива (5'-фланг, гэтап и 3'-фланг) образуют непрерывную последовательность нуклеозидов, в которой по меньшей мере некоторые сахарные фрагменты нуклеозидов каждого из флангов отличаются от по меньшей мере некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов гэтапа. В частности, по меньшей мере сахарные фрагменты нуклеозидов каждого фланга, которые располагаются ближе всего к гэтапу

(нуклеозида 5'-фланга, наиболее близкого к 3'-концу, и нуклеозида 3'-фланга, наиболее близкого к 5'-концу), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов гэта, что таким образом определяет границу между флангами и гэпом (т. е. точку сочленения фланга и гэта). В определенных вариантах осуществления все сахарные фрагменты в гэпе являются

5 одинаковыми. В определенных вариантах осуществления гэп содержит один или несколько нуклеозидов, имеющих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или нескольких других нуклеозидов гэта. В определенных вариантах осуществления все мотивы из сахаров двух флангов являются одинаковыми (симметричный гэпмер). В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров 5'-

10 фланга отличается от мотива из сахаров 3'-фланга (асимметричный гэпмер).

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

15 модифицированными нуклеозидами.

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

20 определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта гэпера является немодифицированным 2'-дезоксинуклеозидом.

В определенных вариантах осуществления гэпмер является дезоксигэпмером. В таких вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэта от каждой точки сочленения фланга и гэта являются немодифицированными 2'-дезоксинуклеозидами, а нуклеозиды со

25 стороны фланга от каждой точки сочленения фланга и гэта являются модифицированными нуклеозидами. В определенных подобных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта является немодифицированным 2'-дезоксинуклеозидом. В определенных подобных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого фланга является модифицированным нуклеозидом.

В определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид имеет полностью модифицированный мотив из сахаров, при этом каждый нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее,

при этом каждый нуклеозид области содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат область, имеющую полностью модифицированный мотив из сахаров, или состоят из нее, при этом каждый нуклеозид в полностью модифицированной области содержит

5 одинаковый модифицированный сахарный фрагмент, и такой участок называется в данном документе однородно модифицированным мотивом из сахаров. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид является однородно модифицированным олигонуклеотидом. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одинаковую

10 2'-модификацию.

b. Некоторые мотивы из нуклеиновых оснований

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные нуклеиновые

15 основания, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из нуклеиновых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин являются

20 модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является

25 модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые нуклеиновые основания в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок из модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных подобных

30 вариантах осуществления блок расположен на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен на 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов на 5'-конце олигонуклеотида.

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

5

с. Некоторые мотивы из межнуклеозидных связей

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области в виде определенного характерного участка или мотива. В определенных вариантах осуществления фактически каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфатную межнуклеозидную связь (P=O). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида является фосфотиоатной (P=S). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфотиоатной и фосфатной межнуклеозидных связей. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров модифицированного олигонуклеотида представляет собой гпмер, а все межнуклеозидные связи в гпэе являются модифицированными. В определенных подобных вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи во флангах являются немодифицированными фосфатными связями. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи являются модифицированными. В определенных вариантах осуществления мотив из сахаров модифицированного олигонуклеотида представляет собой гпмер, а мотив из межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодизфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном фланге, где по меньшей мере одна фосфодизфирная связь не является концевой межнуклеозидной связью, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные межнуклеозидные связи. В определенных подобных вариантах осуществления все фосфотиоатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все из фосфотиоатных

15

20

25

30

связей во флангах представляют собой (Sp)-фосфотиоаты, и гэп содержит по меньшей мере один мотив Sp, Sp, Rp. В определенных вариантах осуществления совокупности модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы из межнуклеозидных связей.

5 *4. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды*

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления вышеприведенные модификации (сахаров, нуклеиновых оснований, межнуклеозидных связей) включены в состав модифицированного олигонуклеотида. В 10 определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их модификации, мотивам и значениям общей длины. В определенных вариантах осуществления каждый из таких параметров является независимым от других. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив из сахаров, может быть модифицированной или 15 немодифицированной и может соответствовать или не соответствовать гэпмерному характеру модификаций сахаров. Например, межнуклеозидные связи во фланговых областях гэпмера из сахаров могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть такими же, как межнуклеозидные связи в области гэпа мотива из сахаров, или отличными от них. Аналогичным образом, такие гэпмерные олигонуклеотиды могут 20 содержать одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований независимо от гэпмерного характера модификаций сахаров. Кроме того, в некоторых случаях олигонуклеотид описывается общей длиной, или диапазоном длин, или длинами или диапазонами длин двух или более областей (например, областей из нуклеозидов, имеющих указанные модификации сахаров). При таких обстоятельствах может быть возможным 25 выбрать для каждого диапазона такие численные показатели, которые в результате обеспечивают олигонуклеотид, имеющий общую длину, выходящую за пределы указанного диапазона. При таких обстоятельствах должны быть удовлетворены требования к обоим элементам. Например, в определенных вариантах осуществления модифицированный олигонуклеотид состоит из 15-20 связанных нуклеозидов и имеет 30 мотив из сахаров, состоящий из трех областей, А, В и С, где область А состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, область В состоит из 6-10 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров, и область С состоит из 2-6 связанных нуклеозидов, имеющих указанный мотив из сахаров. Такие варианты осуществления не включают модифицированные олигонуклеотиды, в которых каждая из А

и С состоит из 6 связанных нуклеозидов, а В состоит из 10 связанных нуклеозидов (несмотря на то, что эти количества нуклеозидов являются допустимыми согласно требованиям к А, В и С), поскольку общая длина такого олигонуклеотида будет составлять 22, что превышает верхний предел общей длины модифицированного олигонуклеотида (20). В данном документе, если в описании олигонуклеотида ничего не говорится относительно одного или нескольких параметров, то такой параметр не ограничен. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид, описываемый только как имеющий гэтмерный мотив из сахаров без дополнительного описания, может иметь любую длину, любой мотив из межнуклеозидных связей и любой мотив из нуклеиновых оснований. Если не указано иное, все модификации являются независимыми от последовательности нуклеиновых оснований.

Некоторые конъюгированные соединения

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид (модифицированный или немодифицированный) и необязательно одну или несколько конъюгированных групп и/или концевых групп или состоят из них. Конъюгированные группы состоят из одного или нескольких конъюгированных компонентов и конъюгирующего линкера, который связывает конъюгированный компонент с олигонуклеотидом. Конъюгированные группы могут быть присоединены к любому одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены к нуклеозиду модифицированного олигонуклеотида в 2'-положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, присоединенные к любому одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы или концевые группы присоединены на 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены возле 5'-конца олигонуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид является модифицированным. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид соединения имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая комплементарна

нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными матричной РНК (mRNA). В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными пре-mRNA. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды являются комплементарными

5 смысловому транскрипту.

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

10 В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно соединены с одной или несколькими конъюгированными группами. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы модифицируют одно или несколько свойств присоединенного олигонуклеотида, в том числе без ограничения фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, распределение в тканях,

15 распределение в клетках, поглощение клетками, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например, флуорофоры или репортерные группы, которые делают возможной детекцию олигонуклеотида. Некоторые конъюгированные группы и конъюгированные компоненты были описаны ранее, например холестериновый

20 компонент (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), простой тиозфир, например, гексил-S-тримитилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, додекандиоловые или ундециловые

25 остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), фософлипид, например, дигексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), полиаминная или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan

30 et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973) или адамантануксусная кислота, пальмитиловый компонент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), октадециламиноновый или гексиламинокарбонилхлестериновый компонент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al.,

Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; и Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740) или кластер GalNAc (например, WO2014/179620).

1. Конъюгированные компоненты

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

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

2. Конъюгирующие линкеры

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

В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит одну или несколько групп, выбранных из алкильной, amino-, оксо-, амидной, дисульфидной, полиэтиленгликолевой, эфирной, тиоэфирной и гидроксиламино. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной, amino-, оксо-, амидной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и

амидной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит группы, выбранные из алкильной и эфирной групп. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере один фосфоросодержащий компонент. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгирующий линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

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

Примеры конъюгирующих линкеров включают без ограничения пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (АНЕХ или АНА). Другие конъюгирующие линкеры включают без ограничения замещенный или незамещенный C₁-C₁₀алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных замещающих групп включает гидроксил, амино, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат 1-10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды являются модифицированными нуклеозидами. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды являются

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

В данном документе линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из связанных нуклеозидов в определенном количестве или диапазоне количеств и/или характеризующийся определенным процентом комплементарности по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте, и соединение также содержит конъюгированную группу, содержащую конъюгирующий линкер, содержащий линкерные нуклеозиды, эти линкерные нуклеозиды не учитываются при определении длины олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида по отношению к эталонной нуклеиновой кислоте. Например, соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и (2) конъюгированную группу, содержащую 1-10 линкерных нуклеозидов, смежных с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении превышает 30. В качестве альтернативы, соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и не содержать конъюгированную группу. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком соединении не превышает 30. Если не указано иное, конъюгирующие линкеры содержат не более 10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 3 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 2 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгирующие линкеры содержат не более 1 линкерного нуклеозида.

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

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

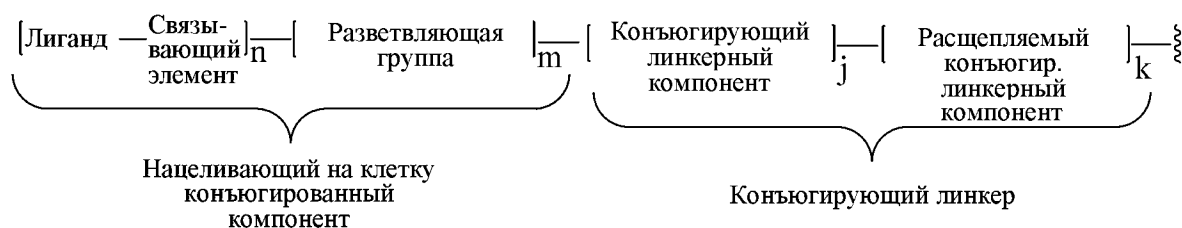
В определенных вариантах осуществления расщепляемый компонент содержит один или несколько линкерных нуклеозидов или состоит из них. В определенных подобных вариантах осуществления один или несколько линкерных нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остальной частью соединения посредством расщепляемых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

линкера или конъюгированному компоненту посредством фосфатной или фосфотиоатной связи. В определенных подобных вариантах осуществления расщепляемый компонент представляет собой 2'-дезоксиденозин.

5 3. Некоторые конъюгированные компоненты, нацеливающие на клетку

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

10



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

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

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

30

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

В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент компонента, нацеливающего на клетку, содержит одну или несколько групп, выбранных из алкильной, замещенной алкильной, эфирной, тиоэфирной, дисульфидной, амино-, оксо-, амидной, фосфодиэфирной и полиэтиленгликолевой в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, эфирной, тиоэфирной, дисульфидной, амино-, оксо-, амидной и полиэтиленгликолевой в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, фосфодиэфирной, эфирной, амино-, оксо- и амидной в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, эфирной, амино-, оксо- и амидной в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной, амино- и оксо- в любой комбинации. В определенных вариантах осуществления каждый связывающий элемент представляет собой линейную алифатическую группу, содержащую одну или несколько групп, выбранных из алкильной и оксо- в любой комбинации. В определенных вариантах

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

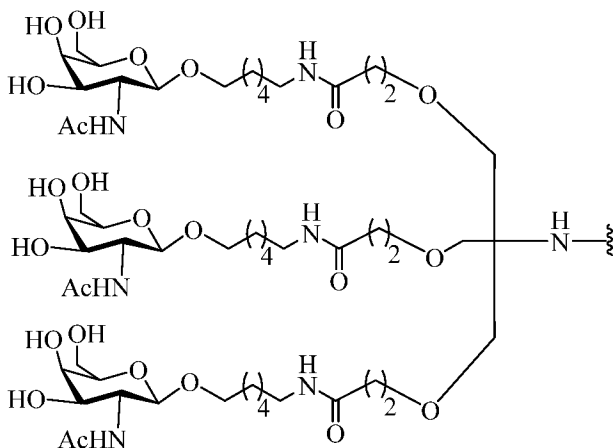
В определенных вариантах осуществления каждый лиганд компонента, нацеливающего на клетку, характеризуется сродством к рецепторам по меньшей мере одного типа на клетке-мишени. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд характеризуется сродством к рецепторам по меньшей мере одного типа на поверхности клетки печени млекопитающего. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд характеризуется сродством к асиалогликопротеиновому рецептору печени (ASGP-R). В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой углевод. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд независимо выбран из галактозы, N-ацетилгалактозамина (GalNAc), маннозы, глюкозы, глюкозамина и фукозы. В определенных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 3 GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 2 GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления компонент, нацеливающий на клетку, содержит 1 GalNAc-лиганд.

В определенных вариантах осуществления каждый лиганд компонента, нацеливающего на клетку, представляет собой углевод, производное углевода, модифицированный углевод, полисахарид, модифицированный полисахарид или производное полисахарида. В определенных подобных вариантах осуществления конъюгированная группа содержит углеводный кластер (см., например, Maier et al., “Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting”, *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29, или Rensen et al., “Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor”, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808). В

определенных подобных вариантах осуществления каждый лиганд представляет собой аминоксахар или тиосахар. Например, аминоксахара могут быть выбраны из любого количества соединений, известных из уровня техники, таких как сиаловая кислота, α -D-галактозамин, β -мурамовая кислота, 2-дезоксид-2-метиламино-L-глюкопираноза, 4,6-дидезокси-4-формаидо-2,3-ди-O-метил-D-маннопираноза, 2-дезоксид-2-сульфоамино-D-глюкопираноза, и N-сульфо-D-глюкозамин, и N-гликолоил- α -нейраминовая кислота. Например, тиосахара могут быть выбраны из 5-тио- β -D-глюкопиранозы, метил-2,3,4-три-O-ацетил-1-тио-6-O-тримил- α -D-глюкопиранозиды, 4-тио- β -D-галактопиранозы и этил-3,4,6,7-тетра-O-ацетил-2-дезоксид-1,5-дитио- α -D-глюкогептопиранозиды.

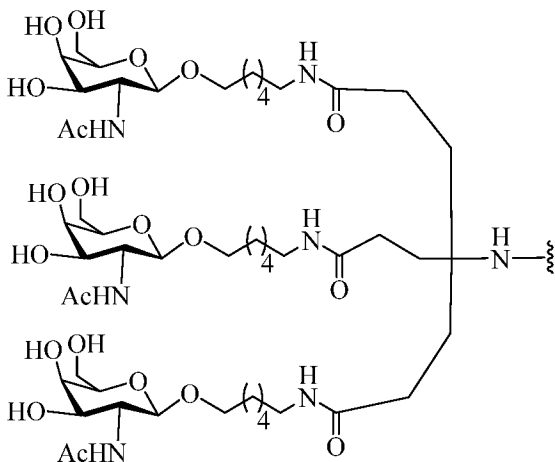
10

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

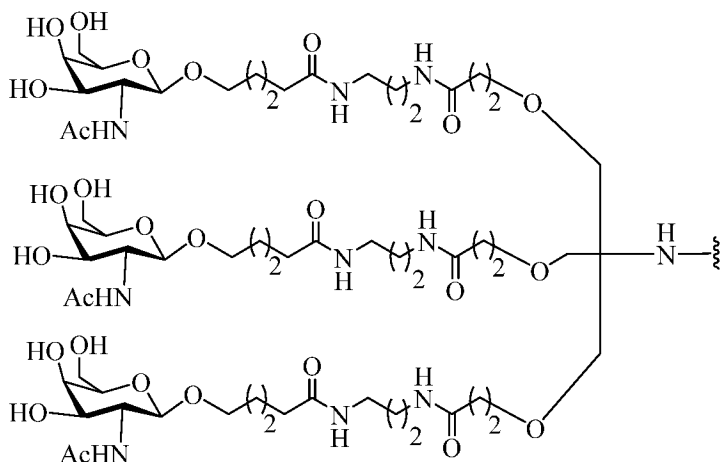


15

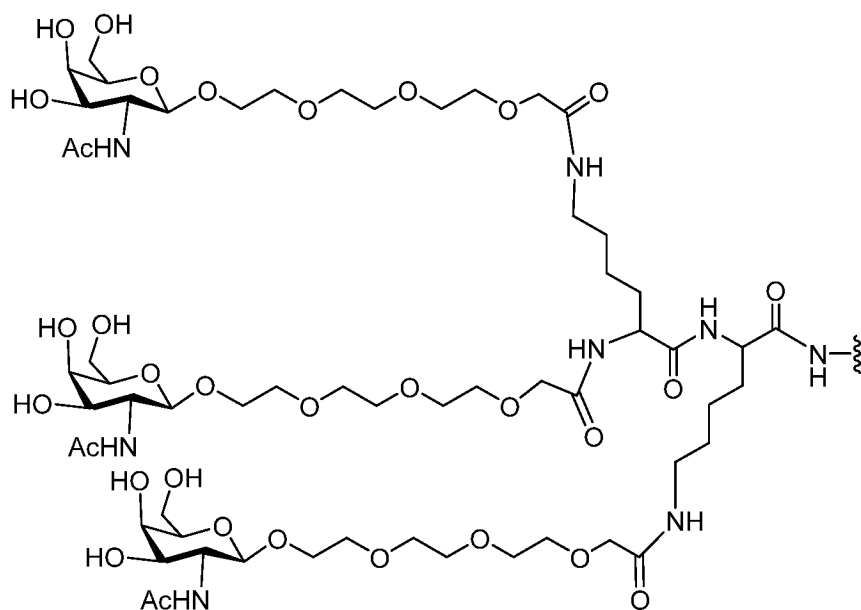
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



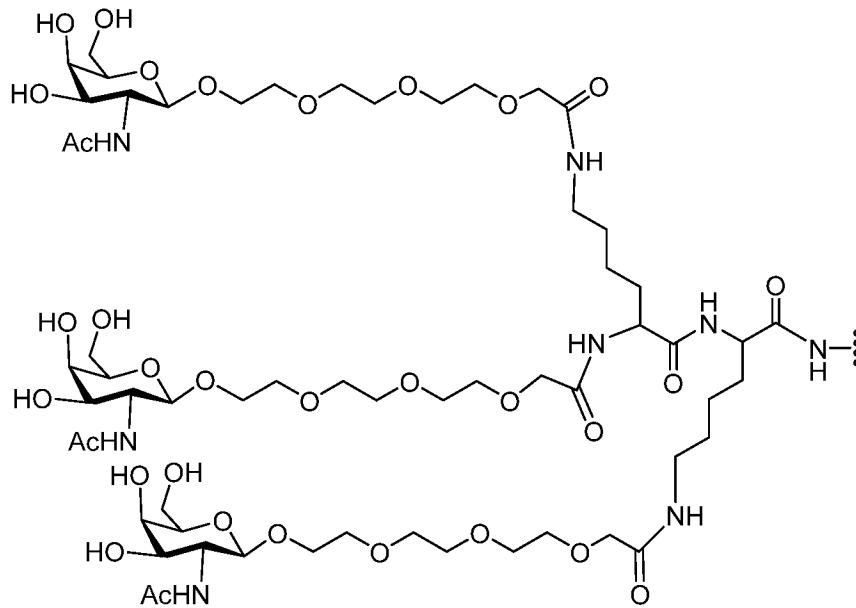
В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:



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

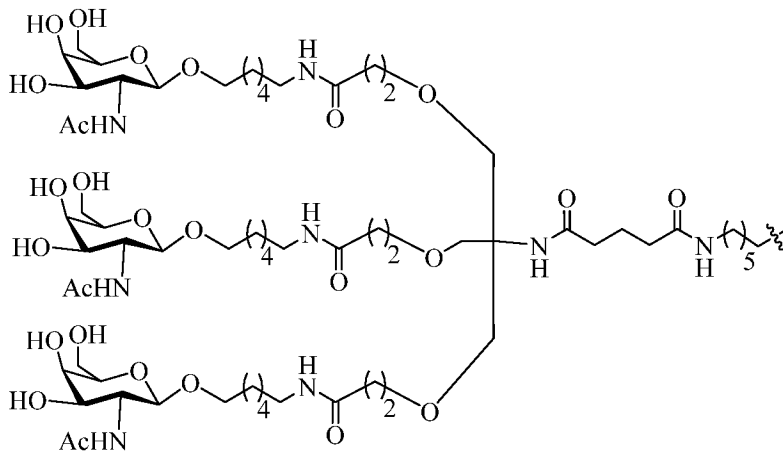


В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы содержат компонент, нацеливающий на клетку, характеризующийся следующей формулой:

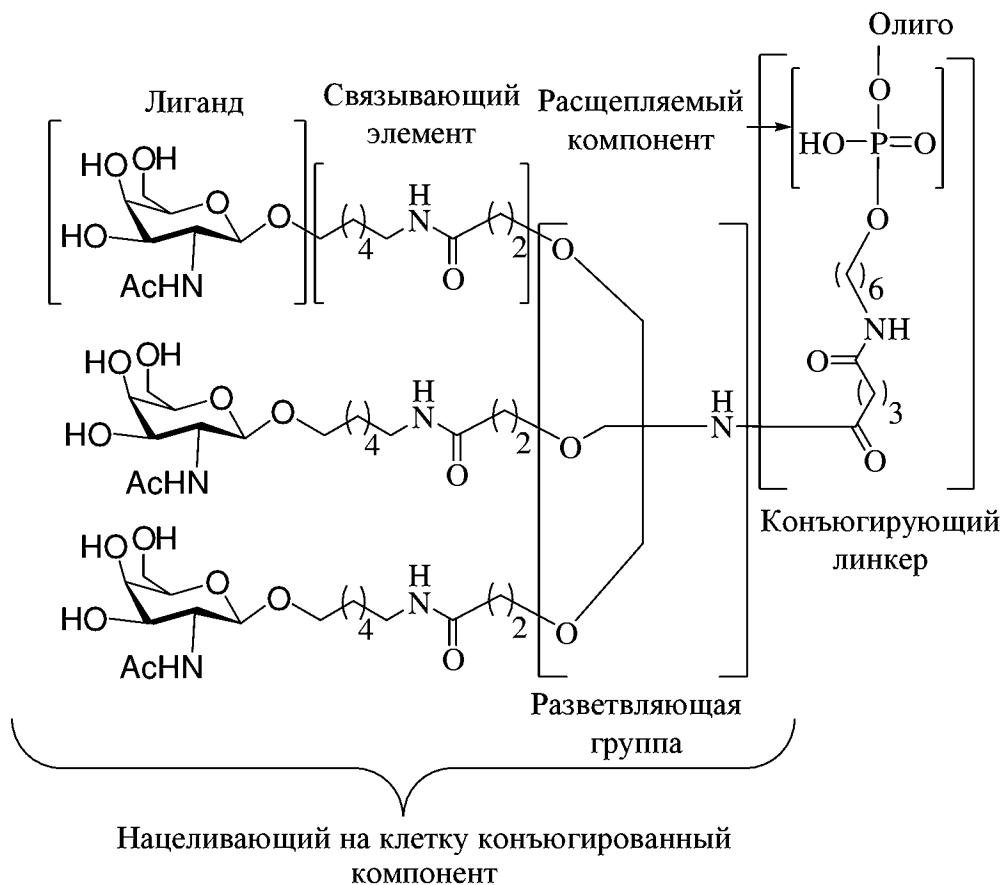


5

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



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



5

где олиго представляет собой олигонуклеотид.

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат гэтпмерный или полностью модифицированный мотив из сахаров и

конъюгированную группу, содержащую по меньшей мере один, два или три GalNAc-лиганда. В определенных вариантах осуществления соединения содержат конъюгированную группу, которую можно найти в любом из следующих литературных источников: Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee et al., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770; Kim et al., *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765; Kato et al., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., *Analyt Biochem*, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato et al., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff et al., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier et al., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., *Bioorg Med Chem*, 2013, 21, 5275-5281; международных заявках WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; патентах США 4751219, 8552163, 6908903, 7262177, 5994517, 6300319, 8106022, 7491805, 7491805, 7582744, 8137695, 6383812, 6525031, 6660720, 7723509, 8541548, 8344125, 8313772, 8349308, 8450467, 8501930, 8158601, 7262177, 6906182, 6620916, 8435491, 8404862, 7851615, опубликованных публикациях заявок на патенты США US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724;

US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799;
US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115;
US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938;
US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520;
5 US2003/0077829; US2008/0108801 и US2009/0203132.

В определенных вариантах осуществления соединения являются однопитевыми. В определенных вариантах осуществления соединения являются двупитевыми.

Композиции и способы составления фармацевтических композиций

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

15 В определенных вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений или их соль. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой бессмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения содержат модифицированный олигонуклеотид или состоят из него. В определенных подобных
20 вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит стерильный физиологический раствор и одно или несколько соединений. В определенных вариантах осуществления такая фармацевтическая композиция состоит из стерильного физиологического раствора и
25 одного или нескольких соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой физиологический раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и стерильную воду. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильной
30 воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько соединений и фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из одного соединения и стерильного PBS. В

определенных вариантах осуществления стерильный PBS представляет собой PBS фармацевтической степени чистоты. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, в том числе без ограничения от пути введения, степени заболевания или дозы, подлежащей введению.

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

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, предусмотренные в данном документе, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров или любой другой олигонуклеотид, которые при

20 введении животному, в том числе человеку, способны предоставить ему (непосредственно или опосредованно) их биологически активный метаболит или остаток. В определенных вариантах осуществления соединения представляют собой антисмысловые соединения или олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединение содержит модифицированный олигонуклеотид или состоит из него. Соответственно, например,

25 настоящее изобретение также охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли таких пролекарств и другие биоэквиваленты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения натриевые и калиевые соли.

Пролекарство может предусматривать включение дополнительных нуклеозидов на

30 одном или обоих концах соединения, которые отщепляются под действием эндогенных нуклеаз в организме с образованием активного соединения.

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

ПРИМЕРЫ

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

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

5 Несмотря на то, что в перечне последовательностей, прилагаемом к данной подаваемой заявке, каждая последовательность в соответствии с установленными требованиями идентифицирована как “РНК” либо как “ДНК”, в действительности эти последовательности могут быть модифицированы с помощью любой комбинации химических модификаций. Специалист в данной области легко поймет, что такое
10 обозначение, как “РНК” или “ДНК”, для описания модифицированных олигонуклеотидов в некоторых случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2’-ОН-сахарный фрагмент и тиминовое основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2’-ОН вместо природного 2’-Н в ДНК), или как РНК, имеющая модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо природного урацила в РНК).
15

Соответственно, подразумевается, что последовательности нуклеиновых кислот, предусмотренные в данном документе, в том числе без ограничения приведенные в перечне последовательностей, охватывают нуклеиновые кислоты, содержащие любую комбинацию из природных или модифицированных РНК и/или ДНК, в том числе без ограничения такие
20 нуклеиновые кислоты с модифицированными нуклеиновыми основаниями. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований “ATCGATCG”, охватывает любые олигонуклеотиды, имеющие такую последовательность нуклеиновых оснований, независимо от того, являются ли они модифицированными или немодифицированными, в
25 том числе без ограничения такие соединения, которые содержат основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность “AUCGAUCG”, и соединения, имеющие несколько оснований ДНК и несколько оснований РНК, такие как “AUCGATCG”, а также соединения, имеющие другие модифицированные нуклеиновые основания, такие как “AT^mCGAUCG,” где ^mC указывает на цитозинное основание, содержащее метильную
30 группу в 5-положении.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или несколько асимметричных центров и поэтому образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные конфигурации, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии

как (R) или (S), как α или β , как например в случае аномеров сахаров, или как (D) или (L), как например в случае аминокислот и т. д. Соединения, представленные в данном документе, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Представленные в данном документе соединения, которые изображены или описаны как имеющие неопределенную стереохимию, включают все такие возможные изомеры, в том числе их стереослучайные и оптически чистые формы. Подобным образом включены все таутомерные формы соединений, представленных в данном документе, если не указано иное. Если не указано иное, подразумевается, что олигомерные соединения и модифицированные олигонуклеотиды, описанные в данном документе, включают соответствующие солевые формы.

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

Хотя некоторые описанные в данном документе соединения, композиции и способы были конкретно описаны в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, нижеследующие примеры служат только для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не подразумевают их ограничение. Каждая из ссылок, упомянутая в настоящей заявке, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Пример 1. Антисмысловое подавление человеческого HSD17B13 в клетках HeraRG с помощью сEt-гэпмеров

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

Все модифицированные олигонуклеотиды являлись сEt-гэпмерами 3-10-3 (т. е. имели центральный гэп-сегмент из десяти 2'-дезоксинуклеозидов, фланкированный с

каждой стороны фланговыми сегментами, каждый из которых содержал три сЕт-модифицированных нуклеозида). Межнуклеозидные связи на всем протяжении каждого модифицированного олигонуклеотида представляли собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозинового нуклеинового основания на всем протяжении каждого модифицированного олигонуклеотида представляли собой 5-метилцитозин.

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

Культивируемые клетки НераRG при плотности 20000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью 1000 нМ модифицированного олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток, и измеряли уровни РНК HSD17B13 с помощью количественной RT-PCR в реальном времени. Набор праймеров и зондов для человека RTS43553 (прямая последовательность AGACTACAGAAGTTTCTTCCTGAAC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 5, обратная последовательность CATCTCTGGCTGGAGCTTATTT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 6, последовательность зонда TTTGAAGCAGTGGTTGGCCACAAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 7) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК HSD17B13 нормализовали по общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Как используется в настоящем документе, значение ‘0’ указывает на то, что обработка модифицированным олигонуклеотидом не приводила к подавлению уровней mRNA HSD17B13. Звездочка (*)

указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид является комплементарным транскрипту-мишени в пределах области ампликона содержащихся в наборе праймеров и зондов, и поэтому соответствующие данные не являются достоверными. В таких случаях для того, чтобы точно оценить активность и эффективность таких модифицированных олигонуклеотидов, необходимо прибегнуть к дополнительному использованию альтернативного набора праймеров и зондов.

Таблица 1

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
1245068	1	16	3095	3110	GGAGGAGGTTACTG TCT	44	8
1245094	59	74	3153	3168	GATGTTTCATGGCTT TG	81	9
1245120	111	126	3205	3220	ACTCCAAGTAGGA GTA	0	10
1245146	181	196	3275	3290	GCTCCAGTAATGA GAA	34	11
1245172	251	266	3345	3360	ATCCCACAGAACC AAT	34	12
1245198	299	314	7588	7603	TAGTTTTTCGGCACT CA	35	13
1245224	359	374	7648	7663	AGAGCGATAGATC TCT	8	14
1245250	402	417	8796	8811	CCACGATTGTTAC ATC	42	15
1245276	432	447	8826	8841	CGGCTGGATATAC TGT	35	16
1245302	473	488	8867	8882	AAATGTCTTGGTA ATC	30	17

124532 8	515	530	10401	10416	AAGTGCTTTTGTG ATC	41	18
124535 4	561	576	10447	10462	CCACTGTGACGAT GTG	0	19
124538 0	614	629	N/A	N/A	GCTGGAACAATAT GGG	36	20
124540 6	670	685	12088	12103	CCCAAGGCCTGAA GTT	61	21
124543 2	759	774	15640	15655	ATACAGGCCATAA TCT	0	22
124545 8	790	805	15671	15686	ATCAGACTTCTTAC GA	45	23
124548 4	842	857	15723	15738	ATTGATATACGAT GGA	31	24
124551 0*	907	922	20722	20737	TTCTGCATACGATT TA	83	25
124553 6*	973	988	20788	20803	TCTGGCTGGAGCT TAT	85	26
124556 2	1014	1029	20829	20844	CATTGATTCGAAA CTA	40	27
124558 8	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGCTA GTG	30	28
124561 4	1260	1275	21075	21090	GGTAGCTTTTGTCC AC	66	29
124564 0	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAACCTT CC	70	30
124566 6	1341	1356	21156	21171	TGGCTACAGATTG GAA	55	31
124569 2	1385	1400	21200	21215	TTAGCTGTGCACTC AT	61	32
124571 8	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGATA AAG	49	33
124574 4	1499	1514	21314	21329	AGAGTTGCACCGT TTT	76	34

124577 0	1558	1573	21373	21388	CACTTTTGGTGGA CTT	21	35
124579 6	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTCAT AA	69	36
124582 2	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACCA AGG	72	37
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	55	38
124584 8	1772	1787	21587	21602	ATAGCCAGTACAG TTC	65	39
124587 4	2177	2192	21992	22007	GGAGTCGGATTAT TTT	41	40
124590 0	2244	2259	22059	22074	GTCCATGCAAAAG CAT	62	41
124592 6	N/A	N/A	3405	3420	AATACATATCTTA CTC	37	42
124595 2	N/A	N/A	3552	3567	GTCATAAAAATCG CTG	72	43
124597 8	N/A	N/A	3948	3963	GAAAAGCCTGACT CAC	48	44
124600 4	N/A	N/A	4517	4532	CATCAAGCCCTTTT CA	23	45
124603 0	N/A	N/A	5078	5093	CTAAAGGAGATCT GAG	47	46
124605 6	N/A	N/A	5222	5237	TAGCTTAAACTCC AAT	60	47
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	87	48
124608 2	N/A	N/A	5817	5832	CTCAAAGTCAGTA TCC	70	49
124610 8	N/A	N/A	5989	6004	GGCAAGGATACCT GAA	67	50
124613 4	N/A	N/A	6233	6248	CTCATTTATGTACC AA	87	51

124616 0	N/A	N/A	6474	6489	TATGTAATAGGCA GTA	62	52
124618 6	N/A	N/A	7482	7497	GACAATTAACATT CGG	69	53
124621 2	N/A	N/A	7951	7966	CTAGGAAGTGATC CAT	66	54
124623 8	N/A	N/A	8243	8258	CTAATAACTACAT GAC	18	55
124626 4	N/A	N/A	8694	8709	TCCAAAGATGAGA GTC	17	56
124629 0	N/A	N/A	9002	9017	GCAAAGATCTGGC CAG	22	57
124631 6	N/A	N/A	9348	9363	TCCAAAAGTGTCC TCG	31	58
124634 2	N/A	N/A	9518	9533	CTACACTAATATT GAG	20	59
124636 8	N/A	N/A	9715	9730	AGTGAACATACAT TGT	48	60
124639 4	N/A	N/A	9981	9996	ATTAAGACAGTTG AGT	34	61
124642 0	N/A	N/A	10211	10226	ATTTATTGGTATGG TA	46	62
124644 6	N/A	N/A	10730	10745	CTGTAATTGGCTCT TG	28	63
124647 2	N/A	N/A	11261	11276	TCTTATCTTGGGCA CC	44	64
124649 8	N/A	N/A	11742	11757	TCCATTGAATCTTC AA	57	65
124652 4	N/A	N/A	11985	12000	GAAACCAATCCTC AGC	3	66
124655 0	N/A	N/A	12421	12436	TGGTAACGGTGAT CAA	74	67
124657 6	N/A	N/A	12624	12639	TTAAGCAGATGGC TTA	0	68

124660 2	N/A	N/A	12761	12776	ACAGAGAATTGTT TAG	39	69
124662 8	N/A	N/A	13605	13620	AGACAATACAGGA TAG	15	70
124665 4	N/A	N/A	13862	13877	CCTTAGGAAAGCT CAT	29	71
124668 0	N/A	N/A	14041	14056	ATCAATGCCTTAG CCC	38	72
124670 6	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATTGA GT	86	73
124673 2	N/A	N/A	14399	14414	ATTCATAAACATA GGC	36	74
124675 8	N/A	N/A	14730	14745	ACTCTAAATACCC TTG	16	75
124678 4	N/A	N/A	15316	15331	GGATTAATCATGG GAC	44	76
124681 0	N/A	N/A	15405	15420	TCATAGCTCACTTA GT	0	77
124683 6	N/A	N/A	15775	15790	TTAGTATTTGGGT GT	21	78
124686 2	N/A	N/A	16407	16422	CAATTGCTCTATA GAT	15	79
124688 8	N/A	N/A	17767	17782	AGCATATTCATTTG GC	61	80
124691 4	N/A	N/A	18033	18048	AGTTTATATGGATT TG	67	81
124694 0	N/A	N/A	18816	18831	CTAGTAATTGCAT CTG	57	82
124696 6	N/A	N/A	19445	19460	CTGGGATAGTGGA GGA	21	83
124699 2	N/A	N/A	19686	19701	GCTAAAAGCTCAC CAA	26	84
124701 8	N/A	N/A	19902	19917	GATACCCAGGTTG CTT	53	85

124704 4	N/A	N/A	20186	20201	ATTAGAAGTCAGC ССА	42	86
124707 0	N/A	N/A	20401	20416	GCTATAGTAATTG СТА	33	87

Таблица 2

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124506 9	2	17	3096	3111	GGGAGGAGGTA CTGTC	35	88
124509 5	61	76	3155	3170	ATGATGTTCA TGGCTT	72	89
124512 1	112	127	3206	3221	GACTCCAAGT AGTAGG	0	90
124514 7	182	197	3276	3291	AGCTCCAGT AATGAGA	26	91
124517 3	263	278	N/A	N/A	GCGCTTATTA AATATCC	3	92
124519 9	300	315	7589	7604	CTAGTTTTTC GGCACTC	33	93
124522 5	360	375	7649	7664	GAGAGCGATA GATCTC	1	94
124525 1	403	418	8797	8812	ACCACGATTG TTACAT	34	95
124527 7	433	448	8827	8842	TCGGCTGGAT ATATACTG	23	96
124530 3	476	491	8870	8885	CTCAAATGTC TCTGGTA	29	97
124532 9	516	531	10402	10417	GAAGTGCTTT TGTGAT	34	98

124535 5	562	577	10448	10463	GCCACTGTGACGA TGT	9	99
124538 1	615	630	N/A	N/A	TGCTGGAACAATA TGG	36	100
124540 7	671	686	12089	12104	TCCCAAGGCCTGA AGT	43	101
124543 3	760	775	15641	15656	AATACAGGCCATA ATC	16	102
124545 9	791	806	15672	15687	TATCAGACTTCTTA CG	59	103
124548 5	843	858	15724	15739	TATTGATATACGAT GG	16	104
124551 1*	908	923	20723	20738	ATTCTGCATACGAT TT	89	105
124553 7*	974	989	20789	20804	CTCTGGCTGGAGC TTA	86	106
124556 3	1015	1030	20830	20845	GCATTGATTCGAA ACT	66	107
124558 9	1089	1104	20904	20919	TTTGA CTGCTGCTA GT	21	108
124561 5	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTTGTC CA	56	109
124564 1	1315	1330	21130	21145	ACAGTCTTAAACC TTC	76	110
124566 7	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGATT GGA	72	111
124569 3	1386	1401	21201	21216	CTTAGCTGTGCACT CA	60	112
124571 9	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGAGA TAA	60	113
124574 5	1500	1515	21315	21330	TAGAGTTGCACCG TTT	58	114
124577 1	1559	1574	21374	21389	ССАСТТТТGGTGGA СТ	17	115

124579 7	1618	1633	21433	21448	TCGGTCACCTTTCA TA	64	116
124582 3	1711	1726	21526	21541	CATCTCTGGGACC AAG	51	117
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	46	38
124584 9	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTACA GTT	46	118
124587 5	2178	2193	21993	22008	GGGAGTCGGATTA TTT	33	119
124590 1	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAAAA GCA	77	120
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	90	121
124595 3	N/A	N/A	3553	3568	TGTCATAAAAATC GCT	57	122
124597 9	N/A	N/A	3962	3977	TACTAATGTCCAA GGA	77	123
124600 5	N/A	N/A	4529	4544	AAGGTTAGATTTC ATC	80	124
124603 1	N/A	N/A	5079	5094	CCTAAAGGAGATC TGA	48	125
124605 7	N/A	N/A	5225	5240	CTTTAGCTTAAACT CC	69	126
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	84	48
124608 3	N/A	N/A	5833	5848	GATGTTAGGACCC AGT	64	127
124610 9	N/A	N/A	5990	6005	AGGCAAGGATACC TGA	42	128
124613 5	N/A	N/A	6298	6313	GGAGATATAACAT TAC	70	129
124616 1	N/A	N/A	6475	6490	STATGTAATAGGC AGT	73	130

124618 7	N/A	N/A	7483	7498	AGACAATTAACAT TCG	62	131
124621 3	N/A	N/A	7952	7967	ACTAGGAAGTGAT CCA	58	132
124623 9	N/A	N/A	8244	8259	CCTAATAACTACA TGA	3	133
124626 5	N/A	N/A	8695	8710	ATCCAAAGATGAG AGT	5	134
124629 1	N/A	N/A	9003	9018	GGCAAAGATCTGG CCA	10	135
124631 7	N/A	N/A	9349	9364	GTCCAAAAGTGTC CTC	35	136
124634 3	N/A	N/A	9526	9541	CCTAGATTCTACAC TA	14	137
124636 9	N/A	N/A	9718	9733	GATAGTGAACATA CAT	54	138
124639 5	N/A	N/A	9983	9998	GTATTAAGACAGT TGA	45	139
124642 1	N/A	N/A	10212	10227	AATTTATTGGTATG GT	30	140
124644 7	N/A	N/A	10831	10846	GTAAACGACTCTG TAA	8	141
124647 3	N/A	N/A	11308	11323	GCACAAGCACACT GTA	7	142
124649 9	N/A	N/A	11758	11773	CTACATGTAAGGT TTT	11	143
124652 5	N/A	N/A	12000	12015	TAGCTAAGGGAGA GTG	9	144
124655 1	N/A	N/A	12429	12444	AGACAGGGTGGTA ACG	51	145
124657 7	N/A	N/A	12625	12640	GTTAAGCAGATGG CTT	41	146
124660 3	N/A	N/A	12765	12780	CTCAACAGAGAAT TGT	29	147

124662 9	N/A	N/A	13612	13627	GCTTTGAAGACAA TAC	42	148
124665 5	N/A	N/A	13863	13878	CCCTTAGGAAAGC TCA	37	149
124668 1	N/A	N/A	14042	14057	TATCAATGCCTTAG CC	15	150
124670 7	N/A	N/A	14200	14215	TTATTATGTGATTG AG	23	151
124673 3	N/A	N/A	14432	14447	ACTGAAGGCTGTG TAC	14	152
124675 9	N/A	N/A	14731	14746	AACTCTAAATACC CTT	28	153
124678 5	N/A	N/A	15317	15332	AGGATTAATCATG GGA	37	154
124681 1	N/A	N/A	15407	15422	TTTCATAGCTCACT TA	16	155
124683 7	N/A	N/A	15787	15802	CTCTATTGGTGTTT TA	32	156
124686 3	N/A	N/A	16416	16431	AATACTCCCCAATT GC	0	157
124688 9	N/A	N/A	17780	17795	AGAAGATATTATC AGC	64	158
124691 5	N/A	N/A	18087	18102	CACCAATGCAGTT TGT	42	159
124694 1	N/A	N/A	18817	18832	GCTAGTAATTGCA TCT	47	160
124696 7	N/A	N/A	19474	19489	GCTATAACTGGAA GGA	58	161
124699 3	N/A	N/A	19687	19702	TGCTAAAAGCTCA CCA	49	162
124701 9	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCCAG GTT	37	163
124704 5	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTCAG CCC	27	164

124707 1	N/A	N/A	20402	20417	GGCTATAGTAATT GCT	13	165
-------------	-----	-----	-------	-------	----------------------	----	-----

Таблица 3

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124507 0	5	20	3099	3114	CTAGGGAGGAGGT ACT	29	166
124509 6	62	77	3156	3171	GATGATGTTCATG GCT	86	167
124512 2	113	128	3207	3222	CGACTCCAAGTAG GAG	10	168
124514 8	200	215	3294	3309	CCTGCCTATTCCAT GC	24	169
124517 4	264	279	N/A	N/A	CGCGCTTATTAAT ATC	6	170
124520 0	301	316	7590	7605	CCTAGTTTTTCGGCA CT	62	171
124522 6	361	376	7650	7665	AGAGAGCGATAGA TCT	15	172
124525 2	404	419	8798	8813	CACCACGATTGTT ACA	36	173
124527 8	434	449	8828	8843	ATCGGCTGGATAT ACT	10	174
124530 4	477	492	8871	8886	CCTCAAATGTCTTG GT	6	175
124533 0	524	539	10410	10425	CGATGGAAGAAGT GCT	3	176

124535 6	563	578	10449	10464	AGCCACTGTGACG ATG	10	177
124538 2	616	631	N/A	N/A	TTGCTGGAACAAT ATG	20	178
124540 8	688	703	12106	12121	GTTTTGATACCAGT TT	67	179
124543 4	761	776	15642	15657	CAATACAGGCCAT AAT	0	180
124546 0	792	807	15673	15688	STATCAGACTTCTT AC	39	181
124548 6	844	859	15725	15740	ATATTGATATACG ATG	0	182
124551 2*	909	924	20724	20739	TATTCTGCATACG ATT	81	183
124553 8*	975	990	20790	20805	TCTCTGGCTGGAG CTT	90	184
124556 4	1016	1031	20831	20846	AGCATTGATTCGA AAC	70	185
124559 0	1090	1105	20905	20920	GTTTGACTGCTGCT AG	58	186
124561 6	1262	1277	21077	21092	GAGGTAGCTTTTG TCC	59	187
124564 2	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAAC CTT	82	188
124566 8	1343	1358	21158	21173	CATGGCTACAGAT TGG	54	189
124569 4	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGCAC TC	69	190
124572 0	1426	1441	21241	21256	TGTCCAGGTTGAG ATA	48	191
124574 6	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCACC GTT	57	192
124577 2	1560	1575	21375	21390	TCCAСТТТТGGTGG AC	16	193

124579 8	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTTTC AT	85	194
124582 4	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGGGAC CAA	78	195
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	64	38
124585 0	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTAC AGT	64	196
124587 6	2179	2194	21994	22009	TGGGAGTCGGATT ATT	44	197
124590 2	2246	2261	22061	22076	TAGTCCATGCAAA AGC	66	198
124592 8	N/A	N/A	3434	3449	AAGTAGATGGTAA GTC	85	199
124595 4	N/A	N/A	3554	3569	ATGTCATAAAAAT CGC	53	200
124598 0	N/A	N/A	3963	3978	ATACTAATGTCCA AGG	89	201
124600 6	N/A	N/A	4535	4550	GATTTGAAGGTTA GAT	47	202
124603 2	N/A	N/A	5080	5095	GCCTAAAGGAGAT CTG	67	203
124605 8	N/A	N/A	5239	5254	TAGCAAAACACTT GCT	21	204
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	87	48
124608 4	N/A	N/A	5834	5849	GGATGTTAGGACC CAG	81	205
124611 0	N/A	N/A	6035	6050	ATACTTTTCCGTCT CA	90	206
124613 6	N/A	N/A	6303	6318	CTCTAGGAGATAT AAC	49	207
124616 2	N/A	N/A	6476	6491	ACTATGTAATAGG CAG	85	208

124618 8	N/A	N/A	7681	7696	AAATTTGTGAACC TGC	26	209
124621 4	N/A	N/A	7953	7968	AACTAGGAAGTGA TCC	58	210
124624 0	N/A	N/A	8245	8260	ACCTAATAACTAC ATG	0	211
124626 6	N/A	N/A	8703	8718	CCAATATAATCCA AAG	28	212
124629 2	N/A	N/A	9006	9021	TAAGGCAAAGATC TGG	46	213
124631 8	N/A	N/A	9350	9365	CGTCCAAAAGTGT CCT	53	214
124634 4	N/A	N/A	9527	9542	CCCTAGATTCTAC ACT	22	215
124637 0	N/A	N/A	9719	9734	GGATAGTGAACAT ACA	62	216
124639 6	N/A	N/A	9984	9999	TGTATTAAGACAG TTG	34	217
124642 2	N/A	N/A	10335	10350	CCAAATCAGGTAG TTT	13	218
124644 8	N/A	N/A	10832	10847	AGTAAACGACTCT GTA	33	219
124647 4	N/A	N/A	11385	11400	TTTTAGTCAGGTA GAG	3	220
124650 0	N/A	N/A	11761	11776	ATCCTACATGTAA GGT	24	221
124652 6	N/A	N/A	12002	12017	GTTAGCTAAGGGA GAG	18	222
124655 2	N/A	N/A	12433	12448	TTAAAGACAGGGT GGT	21	223
124657 8	N/A	N/A	12626	12641	TGTTAAGCAGATG GCT	39	224
124660 4	N/A	N/A	12777	12792	AATGAGGCGGCAC TCA	20	225

124663 0	N/A	N/A	13639	13654	TGACAATGTGCAG CTC	64	226
124665 6	N/A	N/A	13864	13879	ACCCTTAGGAAAG CTC	52	227
124668 2	N/A	N/A	14043	14058	ATATCAATGCCTT AGC	32	228
124670 8	N/A	N/A	14202	14217	GATTATTATGTGAT TG	39	229
124673 4	N/A	N/A	14435	14450	TATACTGAAGGCT GTG	44	230
124676 0	N/A	N/A	14800	14815	GAATTGCTCACCC TTT	24	231
124678 6	N/A	N/A	15318	15333	TAGGATTAATCAT GGG	47	232
124681 2	N/A	N/A	15418	15433	CAGTAGGTGTGTT TCA	47	233
124683 8	N/A	N/A	15793	15808	AAAAAGCTCTATT GGT	0	234
124686 4	N/A	N/A	16424	16439	GATATGTCAATAC TCC	59	235
124689 0	N/A	N/A	17857	17872	CATTTGAAGTCTAT AC	21	236
124691 6	N/A	N/A	18091	18106	GATACACCAATGC AGT	73	237
124694 2	N/A	N/A	18818	18833	TGCTAGTAATTGC ATC	17	238
124696 8	N/A	N/A	19475	19490	GGCTATAACTGGA AGG	52	239
124699 4	N/A	N/A	19688	19703	ATGCTAAAAGCTC ACC	50	240
124702 0	N/A	N/A	19907	19922	CTTAAGATACCCA GGT	36	241
124704 6	N/A	N/A	20188	20203	TTATTAGAAGTCA GCC	36	242

124707 2	N/A	N/A	20403	20418	TGGCTATAGTAAT TGC	34	243
-------------	-----	-----	-------	-------	----------------------	----	-----

Таблица 4

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124507 1	6	21	3100	3115	CCTAGGGAGGAGG TAC	34	244
124509 7	63	78	3157	3172	GGATGATGTTCAT GGC	82	245
124512 3	114	129	3208	3223	ACGACTCCAAGTA GGA	24	246
124514 9	202	217	3296	3311	TGCCTGCCTATTCC AT	40	247
124517 5	265	280	N/A	N/A	CCGCGCTTATTAAT AT	21	248
124520 1	302	317	7591	7606	GCCTAGTTTTTCGGC AC	12	249
124522 7	362	377	7651	7666	TAGAGAGCGATAG ATC	22	250
124525 3	405	420	8799	8814	TCACCACGATTGTT AC	34	251
124527 9	435	450	8829	8844	GATCGGCTGGATA TAC	7	252
124530 5	478	493	8872	8887	ACSTCAAATGTCTT GG	17	253
124533 1	525	540	10411	10426	TCGATGGAAGAAG TGC	34	254
124535 7	566	581	10452	10467	TGAAGCCACTGTG ACG	49	255

124538 3	623	638	12041	12056	GGCAAATTTGCTG GAA	54	256
124540 9	689	704	12107	12122	GGTTTTGATACCA GTT	58	257
124543 5	762	777	15643	15658	CCAATACAGGCCA TAA	38	258
124546 1	793	808	15674	15689	TCTATCAGACTTCT TA	49	259
124548 7	845	860	15726	15741	GATATTGATATAC GAT	2	260
124551 3*	910	925	20725	20740	ATATTCTGCATAC GAT	36	261
124553 9*	977	992	20792	20807	CATCTCTGGCTGG AGC	79	262
124556 5	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTCG AAA	69	263
124559 1	1091	1106	20906	20921	CGTTTGACTGCTGC TA	58	264
124561 7	1263	1278	21078	21093	GGAGGTAGCTTTT GTC	43	265
124564 3	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAAA CCT	64	266
124566 9	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAGA TTG	56	267
124569 5	1388	1403	21203	21218	CTCTTAGCTGTGCA CT	53	268
124572 1	1427	1442	21242	21257	ATGTCCAGGTTGA GAT	55	269
124574 7	1502	1517	21317	21332	AATAGAGTTGCAC CGT	48	270
124577 3	1561	1576	21376	21391	GTCCACTTTTGGTG GA	14	271
124579 9	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCACSTTT CA	66	272

124582 5	1713	1728	21528	21543	AACATCTCTGGGA CCA	74	273
124585 1	1775	1790	21590	21605	GTAATAGCCAGTA CAG	77	274
124587 7	2180	2195	21995	22010	GTGGGAGTCGGAT TAT	37	275
124590 3	2251	2266	22066	22081	GAGGATAGTCCAT GCA	59	276
124592 9	N/A	N/A	3437	3452	GATAAGTAGATGG TAA	59	277
124595 5	N/A	N/A	3573	3588	TTCTATCAACCTGC AC	62	278
124598 1	N/A	N/A	3964	3979	AATACTAATGTCC AAG	65	279
124600 7	N/A	N/A	4572	4587	ATATAGCCCTTCC CC	26	280
124603 3	N/A	N/A	5081	5096	CGCCTAAAGGAGA TCT	59	281
124605 9	N/A	N/A	5241	5256	GTTAGCAAAACAC TTG	71	282
124608 5	N/A	N/A	5840	5855	AAACATGGATGTT AGG	56	283
124611 1	N/A	N/A	6036	6051	TATACTTTTCCGTC TC	71	284
124613 7	N/A	N/A	6305	6320	TACTCTAGGAGAT ATA	33	285
124616 3	N/A	N/A	6478	6493	CAACTATGTAATA GGC	79	286
124618 9	N/A	N/A	7684	7699	AAGAAATTTGTGA ACC	21	287
124621 5	N/A	N/A	7973	7988	AGTTAATAGGACT AAA	13	288
124624 1	N/A	N/A	8246	8261	AACСТААТААСТА САТ	0	289

124626 7	N/A	N/A	8705	8720	GACCAATATAATC CAA	34	290
124629 3	N/A	N/A	9009	9024	GATTAAGGCAAAG ATC	25	291
124631 9	N/A	N/A	9373	9388	CTAGAACACTTGC CTC	25	292
124634 5	N/A	N/A	9540	9555	GAATCCAGATCTG CCC	29	293
124637 1	N/A	N/A	9721	9736	GAGGATAGTGAAC ATA	50	294
124639 7	N/A	N/A	9985	10000	CTGTATTAAGACA GTT	41	295
124642 3	N/A	N/A	10336	10351	TCCAAATCAGGTA GTT	22	296
124644 9	N/A	N/A	10833	10848	GAGTAAACGACTC TGT	43	297
124647 5	N/A	N/A	11386	11401	CTTTTAGTCAGGTA GA	33	298
124650 1	N/A	N/A	11780	11795	GCTTAATGTTCAGT TT	50	299
124652 7	N/A	N/A	12009	12024	AAGCATTGTTAGC TAA	11	300
124655 3	N/A	N/A	12465	12480	ATTTATTTGCTGGT CC	47	301
124657 9	N/A	N/A	12647	12662	TATACTAGGATTA GAA	2	302
124660 5	N/A	N/A	12778	12793	AAATGAGGCGGCA CTC	20	303
124663 1	N/A	N/A	13704	13719	AATGTAAGAAGCC ACG	26	304
124665 7	N/A	N/A	13881	13896	CCCAAGAGTGGCA GGA	29	305
124668 3	N/A	N/A	14044	14059	CATATCAATGCCTT AG	29	306

124670 9	N/A	N/A	14205	14220	GCAGATTATTATG TGA	59	307
124673 5	N/A	N/A	14436	14451	TTATACTGAAGGC TGT	23	308
124676 1	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCAAG CTA	69	309
124678 7	N/A	N/A	15319	15334	CTAGGATTAATCA TGG	65	310
124681 3	N/A	N/A	15420	15435	TCCAGTAGGTGTG TTT	47	311
124683 9	N/A	N/A	16116	16131	CTCTATTGGGCCA GGC	46	312
124686 5	N/A	N/A	16461	16476	GATATTATGTTCTT GG	59	313
124689 1	N/A	N/A	17909	17924	GGAAATTGTTGCT GTT	46	314
124691 7	N/A	N/A	18097	18112	GAAATTGATACAC CAA	67	315
124694 3	N/A	N/A	18819	18834	ATGCTAGTAATTG CAT	16	316
124696 9	N/A	N/A	19484	19499	AGAATTAAGGGCT ATA	45	317
124699 5	N/A	N/A	19689	19704	GATGCTAAAAGCT CAC	46	318
124702 1	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATACCC AGG	58	319
124704 7	N/A	N/A	20189	20204	GTTATTAGAAGTC AGC	56	320
124707 3	N/A	N/A	20415	20430	AATTATGCCTTGTC GC	19	321

Таблица 5

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

Номер соеди нения	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп- сайт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп- сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавл ения)	SE Q ID NO
12450 72	7	22	3101	3116	TCCTAGGGAGGAG GTA	33	322
12450 98	64	79	3158	3173	AGGATGATGTTCA TGG	88	323
12451 24	115	130	3209	3224	AACGACTCCAAGT AGG	27	324
12451 50	205	220	3299	3314	GTCTGCCTGCCTAT TC	53	325
12451 76	266	281	N/A	N/A	ACCGCGCTTATTA TA	4	326
12452 02	303	318	7592	7607	CGCCTAGTTTTCCG CA	23	327
12452 28	363	378	7652	7667	TTAGAGAGCGATA GAT	23	328
12452 54	406	421	8800	8815	TTCACCACGATTGT TA	40	329
12452 80	436	451	8830	8845	AGATCGGCTGGAT ATA	27	330
12453 06	479	494	8873	8888	GACCTCAAATGTCT TG	12	331
12453 32	526	541	10412	10427	ATCGATGGAAGAA GTG	39	332
12453 58	573	588	10459	10474	CGCACACTGAAGC CAC	56	333
12453 84	624	639	12042	12057	CGGCAAATTTGCT GGA	29	334
12454 10	690	705	12108	12123	AGGTTTTGATACCA GT	60	335
12454 36	763	778	15644	15659	TCCAATACAGGCC ATA	62	336

12454 62	795	810	15676	15691	CATCTATCAGACTT CT	38	337
12454 88	846	861	15727	15742	AGATATTGATATA CGA	20	338
12455 14*	911	926	20726	20741	AATATTCTGCATAC GA	70	339
12455 40*	978	993	20793	20808	ACATCTCTGGCTGG AG	85	340
12455 66	1018	1033	20833	20848	GCAGCATTGATTC GAA	63	341
12455 92	1105	1120	20920	20935	TAATTAATCTTGTT CG	63	342
12456 18	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCTTT TGT	10	343
12456 44	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTTAA ACC	56	344
12456 70	1345	1360	21160	21175	GGCATGGCTACAG ATT	69	345
12456 96	1389	1404	21204	21219	TCTCTTAGCTGTGC AC	79	346
12457 22	1428	1443	21243	21258	TATGTCCAGGTTGA GA	64	347
12457 48	1503	1518	21318	21333	GAATAGAGTTGCA CCG	55	348
12457 74	1562	1577	21377	21392	GGTCCACTTTTGGT GG	13	349
12458 00	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCACCTT TC	82	350
12458 26	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTGG GAC	51	351
12458 41	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	58	38
12458 52	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCCAGT ACA	46	352

12458 78	2181	2196	21996	22011	AGTGGGAGTCGGA TTA	50	353
12459 04	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGTCCA TGC	74	354
12459 30	N/A	N/A	3439	3454	AAGATAAGTAGAT GGT	79	355
12459 56	N/A	N/A	3602	3617	AGCTTGGAAGGAG ACT	69	356
12459 82	N/A	N/A	3999	4014	GTТАATGTAGTGTT ТА	77	357
12460 08	N/A	N/A	4573	4588	AATATAGCCCTTTC CC	44	358
12460 34	N/A	N/A	5082	5097	TCGCCTAAAGGAG ATC	70	359
12460 60	N/A	N/A	5267	5282	TGCAAAATGTGAT GCC	69	360
12460 65	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	90	48
12460 86	N/A	N/A	5841	5856	CAAACATGGATGT TAG	49	361
12461 12	N/A	N/A	6037	6052	TTATACTTTTCCGT CT	61	362
12461 38	N/A	N/A	6323	6338	ATAGGGAGACCAT GCT	64	363
12461 64	N/A	N/A	6567	6582	AAAACATTGCTCTT CG	59	364
12461 90	N/A	N/A	7751	7766	TAAATCAGGCAGT CAT	35	365
12462 16	N/A	N/A	7974	7989	AAGTTAATAGGAC TAA	17	366
12462 42	N/A	N/A	8248	8263	ATAACСТААТААС ТАС	26	367
12462 68	N/A	N/A	8714	8729	AAGTTTTGGGACC AAT	11	368

12462 94	N/A	N/A	9012	9027	CTTGATTAAGGCA AAG	38	369
12463 20	N/A	N/A	9375	9390	ATCTAGAACA GCTT GCC	27	370
12463 46	N/A	N/A	9588	9603	CTGGTAAAGG TAA GGG	58	371
12463 72	N/A	N/A	9722	9737	AGAGGATAGT GAA CAT	59	372
12463 98	N/A	N/A	9986	10001	ACTGTATTAAG AC AGT	20	373
12464 24	N/A	N/A	10337	10352	TTCCAAATCAG GT AGT	12	374
12464 50	N/A	N/A	10834	10849	TGAGTAAACG ACT CTG	23	375
12464 76	N/A	N/A	11387	11402	ACTTTTAGTC AGGT AG	26	376
12465 02	N/A	N/A	11781	11796	GGCTTAATGTT CAG TT	54	377
12465 28	N/A	N/A	12011	12026	TTAAGCATTGT TAG CT	16	378
12465 54	N/A	N/A	12466	12481	AATTTATTTG CTGG TC	27	379
12465 80	N/A	N/A	12648	12663	ATATACTAGG ATT AGA	33	380
12466 06	N/A	N/A	12779	12794	CAAATGAGGCG GC ACT	32	381
12466 32	N/A	N/A	13707	13722	GCAAATGTAAG AA GCC	4	382
12466 58	N/A	N/A	13894	13909	STATCATGCCT TCC CC	1	383
12466 84	N/A	N/A	14046	14061	TACATATCAAT GCC TT	38	384
12467 10	N/A	N/A	14206	14221	TGCAGATTATT ATG TG	38	385

12467 36	N/A	N/A	14437	14452	СТТАCTGAAGG CTG	48	386
12467 62	N/A	N/A	14934	14949	CAТТАAAGCTAA CTA	39	387
12467 88	N/A	N/A	15321	15336	GGCTAGGATTAAT CAT	44	388
12468 14	N/A	N/A	15421	15436	ATCCAGTAGGTGT GTT	41	389
12468 40	N/A	N/A	16123	16138	ATAATAGCTCTATT GG	46	390
12468 66	N/A	N/A	16533	16548	CAAGACTTAAACA CCA	55	391
12468 92	N/A	N/A	17910	17925	GGGAAATTGTTGC TGT	42	392
12469 18	N/A	N/A	18099	18114	CTGAAATTGATAC ACC	67	393
12469 44	N/A	N/A	18827	18842	AAACCTTCATGCTA GT	27	394
12469 70	N/A	N/A	19485	19500	TAGAATTAAGGGC TAT	31	395
12469 96	N/A	N/A	19699	19714	GATTAATCTTGATG CT	26	396
12470 22	N/A	N/A	19909	19924	ATCTTAAGATACCC AG	70	397
12470 48	N/A	N/A	20192	20207	GCAGTTATTAGAA GTC	76	398
12470 74	N/A	N/A	20419	20434	GТААААТТАТGCCT TG	50	399

Таблица 6

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124507 3	8	23	3102	3117	GTCCTAGGGAGGA GGT	36	400
124509 9	65	80	3159	3174	TAGGATGATGTTCA TG	72	401
124512 5	116	131	3210	3225	CAACGACTCCAAG TAG	0	402
124515 1	206	221	3300	3315	AGTCTGCCTGCCTA TT	47	403
124517 7	267	282	N/A	N/A	CACCGCGCTTATTA AT	7	404
124520 3	304	319	7593	7608	ACGCCTAGTTTTCG GC	7	405
124522 9	364	379	7653	7668	TTTAGAGAGCGAT AGA	13	406
124525 5	407	422	8801	8816	ATTCACCACGATTG TT	0	407
124528 1	437	452	8831	8846	AAGATCGGCTGGA TAT	1	408
124530 7	481	496	8875	8890	TTGACCTCAAATGT CT	0	409
124533 3	527	542	10413	10428	CATCGATGGAAGA AGT	16	410
124535 9	574	589	10460	10475	CCGCACACTGAAG CCA	34	411
124538 5	625	640	12043	12058	GCGGCAAATTTGCT GG	0	412
124541 1	691	706	12109	12124	GAGGTTTTGATACC AG	59	413

124543 7	764	779	15645	15660	CTCCAATACAGGC CAT	20	414
124546 3	796	811	15677	15692	CCATCTATCAGACT TC	78	415
124548 9	847	862	15728	15743	AAGATATTGATAT ACG	45	416
124551 5*	912	927	20727	20742	GAATATTCTGCATA CG	68	417
124554 1*	979	994	20794	20809	TACATCTCTGGCTG GA	86	418
124556 7	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTGATTC GA	47	419
124559 3	1106	1121	20921	20936	GTAATTAATCTTGT TC	52	420
124561 9	1265	1280	21080	21095	AGGGAGGTAGCTT TTG	46	421
124564 5	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCTTAA AC	33	422
124567 1	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTACA GAT	57	423
124569 7	1390	1405	21205	21220	ATCTCTTAGCTGTG CA	63	424
124572 3	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAGGTTG AG	61	425
124574 9	1504	1519	21319	21334	AGAATAGAGTTGC ACC	70	426
124577 5	1563	1578	21378	21393	GGGTCCACTTTTGG TG	13	427
124580 1	1622	1637	21437	21452	AGAGTCGGTCACC TTT	71	428
124582 7	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCTCT GG	58	429
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCSTTTT CC	57	38

124585 3	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCCAG TAC	52	430
124587 9	2182	2197	21997	22012	TAGTGGGAGTCGG ATT	54	431
124590 5	2253	2268	22068	22083	AAGAGGATAGTCC ATG	65	432
124593 1	N/A	N/A	3474	3489	AGGGAATTTATCA AAC	47	433
124595 7	N/A	N/A	3610	3625	CATTTAGCAGCTTG GA	88	434
124598 3	N/A	N/A	4002	4017	GTTGTTAATGTAGT GT	77	435
124600 9	N/A	N/A	4641	4656	ATACGACTTCCTTC TA	44	436
124603 5	N/A	N/A	5104	5119	GAAAACTCAGCCA GCA	78	437
124606 1	N/A	N/A	5278	5293	AGCTAGACAATTG CAA	30	438
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	87	48
124608 7	N/A	N/A	5842	5857	CCAAACATGGATG TTA	43	439
124611 3	N/A	N/A	6038	6053	ATTATACTTTTCCG TC	75	440
124613 9	N/A	N/A	6327	6342	TTTCATAGGGAGA CCA	71	441
124616 5	N/A	N/A	6607	6622	CTAAAGCAGGCTA CTT	32	442
124619 1	N/A	N/A	7752	7767	TTAAATCAGGCAG TCA	45	443
124621 7	N/A	N/A	7975	7990	AAAGTTAATAGGA CTA	12	444
124624 3	N/A	N/A	8249	8264	CATAACСТААТАА СТА	10	445

124626 9	N/A	N/A	8717	8732	TCAAAGTTTTGGGA CC	42	446
124629 5	N/A	N/A	9080	9095	TCCAATTGAATTCT GT	32	447
124632 1	N/A	N/A	9376	9391	GATCTAGAACAATT GC	27	448
124634 7	N/A	N/A	9589	9604	GCTGGTAAAGGTA AGG	65	449
124637 3	N/A	N/A	9751	9766	CTCCAAATTCCCAA CC	31	450
124639 9	N/A	N/A	9998	10013	AAATCTTGTGTAAC TG	41	451
124642 5	N/A	N/A	10359	10374	GACAATGACATAG ACG	0	452
124645 1	N/A	N/A	10835	10850	CTGAGTAAACGAC TCT	33	453
124647 7	N/A	N/A	11389	11404	CAACTTTTAGTCAG GT	66	454
124650 3	N/A	N/A	11782	11797	TGGCTTAATGTTCA GT	50	455
124652 9	N/A	N/A	12012	12027	ATTAAGCATTGTTA GC	0	456
124655 5	N/A	N/A	12467	12482	CAATTTATTTGCTG GT	31	457
124658 1	N/A	N/A	12649	12664	TATATACTAGGATT AG	10	458
124660 7	N/A	N/A	12781	12796	CTCAAATGAGGCG GCA	56	459
124663 3	N/A	N/A	13711	13726	CGTAGCAAATGTA AGA	0	460
124665 9	N/A	N/A	13896	13911	ATCTATCATGCCTT CC	6	461
124668 5	N/A	N/A	14047	14062	TTACATATCAATGC CT	12	462

124671 1	N/A	N/A	14243	14258	GTAAAACTTCATT CC	5	463
124673 7	N/A	N/A	14438	14453	CCTTATACTGAAGG CT	41	464
124676 3	N/A	N/A	14935	14950	TCATTATAAGCTAA CT	0	465
124678 9	N/A	N/A	15328	15343	GAGGAATGGCTAG GAT	47	466
124681 5	N/A	N/A	15424	15439	CATATCCAGTAGGT GT	37	467
124684 1	N/A	N/A	16128	16143	CCATAATAATAGCT CT	48	468
124686 7	N/A	N/A	16755	16770	AAAGTTAGTTGGG CGA	26	469
124689 3	N/A	N/A	17911	17926	TGGGAAATTGTTGC TG	38	470
124691 9	N/A	N/A	18100	18115	ACTGAAATTGATA CAC	49	471
124694 5	N/A	N/A	18828	18843	GAAACCTTCATGCT AG	31	472
124697 1	N/A	N/A	19486	19501	CTAGAATTAAGGG CTA	42	473
124699 7	N/A	N/A	19700	19715	TGATTAATCTTGAT GC	15	474
124702 3	N/A	N/A	19910	19925	CATCTTAAGATACC CA	76	475
124704 9	N/A	N/A	20248	20263	CCTAAACAAACAC TAT	8	476
124707 5	N/A	N/A	20422	20437	ACAGTAAAATTAT GCC	73	477

Таблица 7

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
1245074	10	25	3104	3119	TAGTCCTAGGGAGG AG	68	478
1245100	66	81	3160	3175	CTAGGATGATGTTC AT	47	479
1245126	117	132	3211	3226	CCAACGACTCCAAG TA	20	480
1245152	207	222	3301	3316	TAGTCTGCCTGCCT AT	44	481
1245178	268	283	N/A	N/A	ACACCGCGCTTATT AA	7	482
1245204	316	331	7605	7620	GCATGCGCAGTGAC GC	36	483
1245230	365	380	7654	7669	ATTTAGAGAGCGAT AG	14	484
1245256	408	423	8802	8817	TATTCACCACGATT GT	2	485
1245282	438	453	8832	8847	GAAGATCGGCTGG ATA	16	486
1245308	482	497	8876	8891	GTTGACCTCAAATG TC	0	487
1245334	528	543	10414	10429	TCATCGATGGAAGA AG	24	488
1245360	575	590	10461	10476	GCCGCACACTGAAG CC	25	489
1245386	626	641	12044	12059	AGCGGCAAATTTGC TG	5	490
1245412	692	707	12110	12125	TGAGGTTTTGATAC CA	63	491

124543 8	765	780	15646	15661	TCTCCAATACAGGC CA	21	492
124546 4	797	812	15678	15693	TCCATCTATCAGAC TT	42	493
124549 0*	858	873	15739	15754	GTAGTCTCAGAAAG AT	45	494
124551 6*	926	941	20741	20756	CACTGCTTCAAATT GA	64	495
124554 2*	980	995	20795	20810	ATACATCTCTGGCT GG	88	496
124556 8	1020	1035	20835	20850	TTGCAGCATTGATT CG	59	497
124559 4	1107	1122	20922	20937	GGTAATTAATCTTG TT	58	498
124562 0	1266	1281	21081	21096	TAGGGAGGTAGCTT TT	46	499
124564 6	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTCTTA AA	39	500
124567 2	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCTACA GA	56	501
124569 8	1391	1406	21206	21221	GATCTCTTAGCTGT GC	64	502
124572 4	1430	1445	21245	21260	AATATGTCCAGGTT GA	64	503
124575 0	1505	1520	21320	21335	CAGAATAGAGTTGC AC	50	504
124577 6	1564	1579	21379	21394	AGGGTCCACTTTTG GT	11	505
124580 2	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCACC TT	65	506
124582 8	1719	1734	21534	21549	TGTCTAAACATCTC TG	58	507
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCSTTTT CC	51	38

124585 4	1778	1793	21593	21608	TATGTAATAGCCAG TA	50	508
124588 0	2183	2198	21998	22013	GTAGTGGGAGTCGG AT	48	509
124590 6	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAGTCC AT	58	510
124593 2	N/A	N/A	3487	3502	AGACTAAGGGACC AGG	80	511
124595 8	N/A	N/A	3611	3626	TCATTTAGCAGCTT GG	79	512
124598 4	N/A	N/A	4123	4138	ACAATTTTTCCAAT CC	86	513
124601 0	N/A	N/A	4642	4657	AATACGACTTCCTT CT	26	514
124603 6	N/A	N/A	5105	5120	TGAAAACCTCAGCCA GC	77	515
124606 2	N/A	N/A	5287	5302	TTATAACTGAGCTA GA	8	516
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAG CA	89	48
124608 8	N/A	N/A	5843	5858	CCCAAACATGGATG TT	72	517
124611 4	N/A	N/A	6039	6054	AATTATACTTTTCC GT	66	518
124614 0	N/A	N/A	6328	6343	CTTTCATAGGGAGA CC	73	519
124616 6	N/A	N/A	6608	6623	TCTAAAGCAGGCTA CT	32	520
124619 2	N/A	N/A	7757	7772	CCAATTTAAATCAG GC	73	521
124621 8	N/A	N/A	7976	7991	CAAAGTTAATAGGA CT	50	522
124624 4	N/A	N/A	8280	8295	GTCTAAAGTGCTGG TT	39	523

124627 0	N/A	N/A	8747	8762	GAACACTTTCACTG GG	0	524
124629 6	N/A	N/A	9110	9125	ACCAAGTAGCTTAC AT	2	525
124632 2	N/A	N/A	9377	9392	GGATCTAGAACA TG	32	526
124634 8	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCTGG TA	42	527
124637 4	N/A	N/A	9761	9776	CCCAAGCTACCTCC AA	15	528
124640 0	N/A	N/A	10001	10016	GTGAAATCTTGTGT AA	44	529
124642 6	N/A	N/A	10360	10375	AGACAATGACATA GAC	14	530
124645 2	N/A	N/A	10836	10851	ACTGAGTAAACGAC TC	45	531
124647 8	N/A	N/A	11428	11443	CCSTTTATGTCTTTG G	35	532
124650 4	N/A	N/A	11790	11805	CTATTGATTGGCTT AA	31	533
124653 0	N/A	N/A	12038	12053	AAATTTGCTGGAAC TG	15	534
124655 6	N/A	N/A	12478	12493	AGCTAGATACTCAA TT	2	535
124658 2	N/A	N/A	12652	12667	GAATATATACTAGG AT	5	536
124660 8	N/A	N/A	12782	12797	CCTCAAATGAGGCG GC	47	537
124663 4	N/A	N/A	13730	13745	ATTAAGTACTGTGA GA	1	538
124666 0	N/A	N/A	13897	13912	CATCTATCATGCCT TC	18	539
124668 6	N/A	N/A	14048	14063	ATTACATATCAATG CC	36	540

124671 2	N/A	N/A	14250	14265	AGCGAATGTTAAAA CT	16	541
124673 8	N/A	N/A	14439	14454	TCCTTATACTGAAG GC	22	542
124676 4	N/A	N/A	14936	14951	CTCATTATAAGCTA AC	13	543
124679 0	N/A	N/A	15350	15365	AGTAGTGGAGCCA GAC	39	544
124681 6	N/A	N/A	15425	15440	TCATATCCAGTAGG TG	32	545
124684 2	N/A	N/A	16129	16144	TCCATAATAATAGC TC	69	546
124686 8	N/A	N/A	16905	16920	CGTCAAAAACCGTC AA	20	547
124689 4	N/A	N/A	17923	17938	GAGTATTCCTCTG GG	23	548
124692 0	N/A	N/A	18506	18521	ACTAATTTAGTCAA CT	18	549
124694 6	N/A	N/A	18846	18861	TTAACTACCCTCA CA	0	550
124697 2	N/A	N/A	19487	19502	TCTAGAATTAAGGG CT	45	551
124699 8	N/A	N/A	19701	19716	CTGATTAATCTTGA TG	32	552
124702 4	N/A	N/A	19911	19926	GCATCTTAAGATAC CC	82	553
124705 0	N/A	N/A	20249	20264	GCCTAAACAACAC TA	37	554
124707 6	N/A	N/A	20481	20496	CATAGTGGACTTCA TT	34	555

Таблица 8

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
1245075	11	26	3105	3120	GTAGTCCTAGGGA GGA	77	556
1245101	67	82	3161	3176	TCTAGGATGATGT TCA	64	557
1245127	118	133	3212	3227	ACCAACGACTCCA AGT	16	558
1245153	208	223	3302	3317	GTAGTCTGCCTGC CTA	68	559
1245179	269	284	N/A	N/A	CACACCGCGCTTA TTA	11	560
1245205	317	332	7606	7621	CGCATGCGCAGTG ACG	46	561
1245231	366	381	7655	7670	GATTTAGAGAGCG ATA	44	562
1245257	409	424	8803	8818	TTATTCACCACGAT TG	40	563
1245283	439	454	8833	8848	AGAAGATCGGCTG GAT	29	564
1245309	483	498	8877	8892	TGTTGACCTCAAA TGT	14	565
1245335	529	544	10415	10430	ATCATCGATGGAA GAA	30	566
1245361	576	591	10462	10477	GGCCGCACACTGA AGC	9	567
1245387	632	647	12050	12065	GCCAACAGCGGCA AAT	30	568
1245413	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTGAT ACC	47	569

1245439	766	781	15647	15662	GTCTCCAATACAG GCC	47	570
1245465	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCAGA CT	33	571
1245491 *	866	881	N/A	N/A	AAACTTCTGTAGT CTC	67	572
1245517 *	927	942	20742	20757	CCACTGCTTCAAA TTG	77	573
1245543 *	981	996	20796	20811	CATACATCTCTGG CTG	69	574
1245569	1021	1036	20836	20851	TTTGCAGCATTGAT TC	53	575
1245595	1109	1124	20924	20939	CAGGTAATTAATC TTG	54	576
1245621	1267	1282	21082	21097	TTAGGGAGGTAGC TTT	54	577
1245647	1321	1336	21136	21151	ACTTGAACAGTCT TAA	63	578
1245673	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGCTA CAG	24	579
1245699	1392	1407	21207	21222	TGATCTCTTAGCTG TG	59	580
1245725	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCAGG TTG	68	581
1245751	1506	1521	21321	21336	CCAGAATAGAGTT GCA	62	582
1245777	1565	1580	21380	21395	GAGGGTCCACTTT TGG	23	583
1245803	1624	1639	21439	21454	ATAGAGTCGGTCA CCT	60	584
1245829	1721	1736	21536	21551	ATTGTCTAAACAT CTC	84	585
1245855	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGCC AGT	77	586

1245881	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAGTC GGA	62	587
1245907	2255	2270	22070	22085	ACAAGAGGATAGT CCA	64	588
1245933	N/A	N/A	3488	3503	CAGACTAAGGGAC CAG	75	589
1245959	N/A	N/A	3612	3627	CTCATTTAGCAGCT TG	70	590
1245985	N/A	N/A	4136	4151	CAAGGAGTACTTC ACA	66	591
1246011	N/A	N/A	4643	4658	TAATACGACTTCCT TC	32	592
1246037	N/A	N/A	5125	5140	GCAAAAGGAGCCA GTT	57	593
1246063	N/A	N/A	5290	5305	GTTTTATAACTGA GCT	84	594
1246089	N/A	N/A	5871	5886	CTAAACCCTGGAG CAG	42	595
1246115	N/A	N/A	6040	6055	AAATTATACTTTTC CG	85	596
1246141	N/A	N/A	6337	6352	GAAGAAGGACTTT CAT	40	597
1246167	N/A	N/A	6609	6624	CTCTAAAGCAGGC TAC	51	598
1246193	N/A	N/A	7758	7773	TCCAATTTAAATC AGG	61	599
1246219	N/A	N/A	7977	7992	GCAAAGTTAATAG GAC	52	600
1246245	N/A	N/A	8282	8297	TGGTCTAAAGTGC TGG	61	601
1246271	N/A	N/A	8895	8910	CCCAAAAATGTCC TAG	18	602
1246297	N/A	N/A	9111	9126	GACCAAGTAGCTT ACA	28	603

1246323	N/A	N/A	9379	9394	ATGGATCTAGAAC ACT	43	604
1246349	N/A	N/A	9600	9615	ATATGTGAAGAGC TGG	51	605
1246375	N/A	N/A	9762	9777	ACCCAAGCTACCT CCA	9	606
1246401	N/A	N/A	10002	10017	AGTGAAATCTTGT GTA	41	607
1246427	N/A	N/A	10380	10395	GATCATTGCAGAA AGA	23	608
1246453	N/A	N/A	10849	10864	ACATATGGTGTAC ACT	19	609
1246479	N/A	N/A	11468	11483	GCAAATACAGCAG TAC	56	610
1246505	N/A	N/A	11791	11806	TCTATTGATTGGCT TA	39	611
1246531	N/A	N/A	12039	12054	CAAATTTGCTGGA ACT	39	612
1246557	N/A	N/A	12482	12497	AAGGAGCTAGATA CTC	19	613
1246583	N/A	N/A	12654	12669	CAGAATATATACT AGG	55	614
1246609	N/A	N/A	12795	12810	TAAGAGTCAGTAT CCT	52	615
1246635	N/A	N/A	13731	13746	TATTAAGTACTGT GAG	0	616
1246661	N/A	N/A	13915	13930	CATTATCCTTACTC CC	16	617
1246687	N/A	N/A	14049	14064	CATTACATATCAA TGC	29	618
1246713	N/A	N/A	14262	14277	AGTTAGGGAGCCA GCG	38	619
1246739	N/A	N/A	14465	14480	CTGGAGGTATGTC ATA	23	620

1246765	N/A	N/A	15022	15037	TGATAAAATAGGG TGC	44	621
1246791	N/A	N/A	15351	15366	GAGTAGTGGAGCC AGA	44	622
1246817	N/A	N/A	15427	15442	TTTCATATCCAGTA GG	36	623
1246843	N/A	N/A	16189	16204	AATAACTGTTCTCC CC	20	624
1246869	N/A	N/A	16956	16971	GACAACAAACAAT GGG	39	625
1246895	N/A	N/A	17924	17939	AGAGTATTTCTCT GG	32	626
1246921	N/A	N/A	18507	18522	CACTAATTTAGTC AAC	7	627
1246947	N/A	N/A	18847	18862	TTTTAACTACCCTC AC	2	628
1246973	N/A	N/A	19488	19503	ATCTAGAATTAAG GGC	41	629
1246999	N/A	N/A	19702	19717	GCTGATTAATCTTG AT	48	630
1247025	N/A	N/A	19921	19936	TCCAAGGAGTGCA TCT	46	631
1247051	N/A	N/A	20356	20371	TTATTGCCTGAAC ACA	58	632
1247077	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACTT CAT	36	633

Таблица 9

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1,	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2,	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
------------------	------------------------------	---------------	------------------------------	---------------	----------------------------	--------------------------	-----------

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

		стоп-сайт		стоп-сайт			
124507 6	12	27	3106	3121	TGTAGTCCTAGGG AGG	86	634
124510 2	68	83	3162	3177	TTCTAGGATGATGT TC	72	635
124512 8	119	134	3213	3228	CACCAACGACTCC AAG	16	636
124515 4	211	226	3305	3320	TAAGTAGTCTGCCT GC	19	637
124518 0	271	286	N/A	N/A	TCCACACCGCGCTT AT	32	638
124520 6	318	333	7607	7622	ACGCATGCGCAGT GAC	52	639
124523 2	367	382	7656	7671	TGATTTAGAGAGC GAT	35	640
124525 8	410	425	8804	8819	ATTATTCACCACG ATT	29	641
124528 4	440	455	8834	8849	GAGAAGATCGGCT GGA	6	642
124531 0	484	499	8878	8893	ATGTTGACCTCAA ATG	0	643
124533 6	530	545	10416	10431	CATCATCGATGGA AGA	14	644
124536 2	577	592	10463	10478	TGGCCGCACACTG AAG	0	645
124538 8	638	653	12056	12071	GTGAAAGCCAACA GCG	62	646
124541 4	696	711	12114	12129	GACATGAGGTTTT GAT	52	647
124544 0	767	782	15648	15663	TGTCTCCAATACA GGC	39	648

124546 6	799	814	15680	15695	ATTCCATCTATCAG AC	7	649
124549 2*	867	882	N/A	N/A	GAAACTTCTGTAG TCT	86	650
124551 8*	931	946	20746	20761	CCAACCACTGCTTC AA	98	651
124554 4*	982	997	20797	20812	GCATACATCTCTG GCT	27	652
124557 0	1023	1038	20838	20853	GCTTTGCAGCATTG AT	61	653
124559 6	1110	1125	20925	20940	ACAGGTAATTAAT CTT	39	654
124562 2	1268	1283	21083	21098	TTTAGGGAGGTAG CTT	24	655
124564 8	1322	1337	21137	21152	TACTTGAACAGTCT TA	48	656
124567 4	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATGGCT ACA	66	657
124570 0	1393	1408	21208	21223	TTGATCTCTTAGCT GT	74	658
124572 6	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCTT TCA	48	659
124575 2	1507	1522	21322	21337	TCCAGAATAGAGT TGC	46	660
124577 8	1566	1581	21381	21396	AGAGGGTCCACTT TTG	34	661
124580 4	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGGTC ACC	58	662
124583 0	1728	1743	21543	21558	GCCTAAAATTGTCT AA	32	663
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCSTTTT CC	49	38
124585 6	1780	1795	21595	21610	CTTATGTAATAGCC AG	74	664

124588 2	2185	2200	22000	22015	ATGTAGTGGGAGT CGG	72	665
124590 8	2256	2271	22071	22086	AACAAGAGGATAG TCC	54	666
124593 4	N/A	N/A	3489	3504	ACAGACTAAGGGA CCA	68	667
124596 0	N/A	N/A	3613	3628	CCTCATTTAGCAGC TT	81	668
124598 6	N/A	N/A	4138	4153	CTCAAGGAGTACT TCA	82	669
124601 2	N/A	N/A	4644	4659	TTAATACGACTTCC TT	35	670
124603 8	N/A	N/A	5126	5141	GGCAAAGGAGCC AGT	43	671
124606 4	N/A	N/A	5655	5670	GTTACCAGAGCAT TCA	73	672
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	89	48
124609 0	N/A	N/A	5872	5887	GCTAAACCCTGGA GCA	5	673
124611 6	N/A	N/A	6089	6104	CAAGTTTTACCTC AG	93	674
124614 2	N/A	N/A	6357	6372	GGGAAAGAAGTCT CCT	13	675
124616 8	N/A	N/A	6610	6625	TCTCTAAAGCAGG CTA	60	676
124619 4	N/A	N/A	7770	7785	TAGCAGCTAAAAT CCA	66	677
124622 0	N/A	N/A	7978	7993	TGCAAAGTTAATA GGA	43	678
124624 6	N/A	N/A	8487	8502	CTATATAAATTCTG AC	0	679
124627 2	N/A	N/A	8939	8954	TAAGAGAAGGTGC ACA	12	680

124629 8	N/A	N/A	9130	9145	GATACTGGTGGAC AAG	13	681
124632 4	N/A	N/A	9410	9425	GTATAGCTGCATTT CT	35	682
124635 0	N/A	N/A	9601	9616	CATATGTGAAGAG CTG	25	683
124637 6	N/A	N/A	9776	9791	AACTAGAACTCCC AAC	0	684
124640 2	N/A	N/A	10025	10040	GGCTTTATCATTCT AA	20	685
124642 8	N/A	N/A	10384	10399	TAAGGATCATTGC AGA	0	686
124645 4	N/A	N/A	10855	10870	CCATTTACATATGG TG	28	687
124648 0	N/A	N/A	11469	11484	GGCAAATACAGCA GTA	64	688
124650 6	N/A	N/A	11792	11807	CTCTATTGATTGGC TT	65	689
124653 2	N/A	N/A	12168	12183	CTTACCTTGTGCTT GG	34	690
124655 8	N/A	N/A	12486	12501	GACTAAGGAGCTA GAT	25	691
124658 4	N/A	N/A	12655	12670	GCAGAATATATAC TAG	55	692
124661 0	N/A	N/A	12799	12814	GCTGTAAGAGTCA GTA	89	693
124663 6	N/A	N/A	13733	13748	CTTATTAAGTACTG TG	0	694
124666 2	N/A	N/A	13916	13931	CCATTATCCTTACT CC	27	695
124668 8	N/A	N/A	14089	14104	CTACATGGATCCA ACA	5	696
124671 4	N/A	N/A	14266	14281	GAGGAGTTAGGGA GCC	36	697

124674 0	N/A	N/A	14469	14484	ACAАCTGGAGGTA TGT	0	698
124676 6	N/A	N/A	15023	15038	TTGATAAAATAGG GTG	46	699
124679 2	N/A	N/A	15353	15368	AGGAGTAGTGGAG CCA	16	700
124681 8	N/A	N/A	15443	15458	TATCAGAAACTTA TAC	0	701
124684 4	N/A	N/A	16191	16206	GAAATAACTGTTC TCC	32	702
124687 0	N/A	N/A	16969	16984	TCCAATATATACTG AC	72	703
124689 6	N/A	N/A	17930	17945	GCTGAGAGAGTAT TTC	51	704
124692 2	N/A	N/A	18508	18523	ACACTAATTTAGTC AA	16	705
124694 8	N/A	N/A	18848	18863	CTTTTAACTACCCT CA	16	706
124697 4	N/A	N/A	19490	19505	CCATCTAGAATTA AGG	0	707
124700 0	N/A	N/A	19731	19746	ACTGAAGGTCTGA GCT	20	708
124702 6	N/A	N/A	19922	19937	CTCCAAGGAGTGC ATC	53	709
124705 2	N/A	N/A	20359	20374	AAATTATTGCCTG AAC	32	710
124707 8	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGGACT TC	79	711

Таблица 10

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сЕт-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

Номер соеди нения	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп- сайт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп- сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавл ения)	SE Q ID NO
12450 77	13	28	3107	3122	GTGTAGTCCTAGG GAG	67	712
12451 03	71	86	3165	3180	GATTTCTAGGATG ATG	57	713
12451 29	120	135	3214	3229	TCACCAACGACTC CAA	19	714
12451 55	212	227	3306	3321	ATAAGTAGTCTGC CTG	43	715
12451 81	272	287	N/A	N/A	CTCCACACCGCGC TTA	7	716
12452 07	319	334	7608	7623	TACGCATGCGCAG TGA	60	717
12452 33	368	383	7657	7672	CTGATTTAGAGAG CGA	61	718
12452 59	411	426	8805	8820	CATTATTCACCACG AT	33	719
12452 85	441	456	8835	8850	TGAGAAGATCGGC TGG	37	720
12453 11	485	500	8879	8894	GATGTTGACCTCA AAT	0	721
12453 37	531	546	10417	10432	CCATCATCGATGG AAG	8	722
12453 63	578	593	10464	10479	GTGGCCGCACACT GAA	41	723
12453 89	642	657	12060	12075	CTCTGTGAAAGCC AAC	50	724
12454 15	698	713	12116	12131	GAGACATGAGGTT TTG	77	725
12454 41	768	783	15649	15664	CTGTCTCCAATACA GG	29	726

12454 67	801	816	15682	15697	GTATCCATCTATC AG	52	727
12454 93*	877	892	N/A	N/A	CGTTCAGGAAGAA ACT	70	728
12455 19*	932	947	20747	20762	GCCAACCACTGCT TCA	97	729
12455 45*	983	998	20798	20813	TGCATACATCTCTG GC	53	730
12455 71	1024	1039	20839	20854	AGCTTTGCAGCATT GA	62	731
12455 97	1111	1126	20926	20941	GACAGGTAATTAA TCT	60	732
12456 23	1269	1284	21084	21099	TTTTAGGGAGGTA GCT	39	733
12456 49	1323	1338	21138	21153	CTACTTGAACAGT CTT	80	734
12456 75	1350	1365	21165	21180	TCTGTGGCATGGCT AC	67	735
12457 01	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTTAGC TG	51	736
12457 27	1462	1477	21277	21292	GCTAGGGAAATCT TTC	66	737
12457 53	1508	1523	21323	21338	GTCCAGAATAGAG TTG	60	738
12457 79	1567	1582	21382	21397	TAGAGGGTCCACT TTT	36	739
12458 05	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGGT CAC	59	740
12458 31	1729	1744	21544	21559	AGCCTAAAATTGT CTA	53	741
12458 57	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATAGC CA	77	742
12458 83	2186	2201	22001	22016	GATGTAGTGGGAG TCG	67	743

12459 09	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGATA GTC	48	744
12459 35	N/A	N/A	3492	3507	TATACAGACTAAG GGA	24	745
12459 61	N/A	N/A	3629	3644	GATAATATGTGAC TTG	68	746
12459 87	N/A	N/A	4139	4154	TCTCAAGGAGTAC TTC	80	747
12460 13	N/A	N/A	4645	4660	TTTAATACGACTTC CT	72	748
12460 39	N/A	N/A	5156	5171	CAAACCTGCTACTG TGT	57	749
12460 65	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	91	48
12460 91	N/A	N/A	5875	5890	TAGGCTAAACCCT GGA	64	750
12461 17	N/A	N/A	6134	6149	CTCTAATGTTTCTT GA	53	751
12461 43	N/A	N/A	6422	6437	TAAACTGTATGCCT CT	49	752
12461 69	N/A	N/A	6622	6637	CAGTAGGCAGTTT CTC	72	753
12461 95	N/A	N/A	7776	7791	TTCAGTTAGCAGCT AA	72	754
12462 21	N/A	N/A	7979	7994	CTGCAAAGTTAAT AGG	57	755
12462 47	N/A	N/A	8529	8544	GTTTATCAGTAAA GTG	64	756
12462 73	N/A	N/A	8940	8955	TTAAGAGAAGGTG CAC	38	757
12462 99	N/A	N/A	9146	9161	GCCAAGCTTTGTGT CA	64	758
12463 25	N/A	N/A	9413	9428	TCTGTATAGCTGCA TT	47	759

12463 51	N/A	N/A	9603	9618	CACATATGTGAAG AGC	71	760
12463 77	N/A	N/A	9780	9795	ATAGAACTAGAAC TCC	22	761
12464 03	N/A	N/A	10058	10073	GATAATTTGGTGTC AT	59	762
12464 29	N/A	N/A	10385	10400	TTAAGGATCATTG CAG	14	763
12464 55	N/A	N/A	10931	10946	CATAAGGCCGATT CAT	32	764
12464 81	N/A	N/A	11482	11497	GGAAAGGATATTT GGC	58	765
12465 07	N/A	N/A	11793	11808	ACTCTATTGATTGG CT	57	766
12465 33	N/A	N/A	12178	12193	TGATTTTGACCTTA CC	11	767
12465 59	N/A	N/A	12487	12502	TGACTAAGGAGCT AGA	31	768
12465 85	N/A	N/A	12685	12700	ATTAAGCTTAGTAT AT	10	769
12466 11	N/A	N/A	12810	12825	AGCTAACTCAGGC TGT	14	770
12466 37	N/A	N/A	13738	13753	GCATACTTATTTAA GTA	32	771
12466 63	N/A	N/A	13917	13932	TCCATTATCCTTAC TC	15	772
12466 89	N/A	N/A	14090	14105	TCTACATGGATCC AAC	26	773
12467 15	N/A	N/A	14280	14295	TGTAAAGGCTGGG TGA	26	774
12467 41	N/A	N/A	14473	14488	TATGACAACTGGA GGT	14	775
12467 67	N/A	N/A	15024	15039	GTTGATAAAATAG GGT	42	776

12467 93	N/A	N/A	15354	15369	AAGGAGTAGTGGA GCC	38	777
12468 19	N/A	N/A	15445	15460	GTTATCAGAAACT TAT	31	778
12468 45	N/A	N/A	16219	16234	TTATAGACTGGGT AGG	51	779
12468 71	N/A	N/A	17017	17032	GTTTAGCAATTTAG CA	50	780
12468 97	N/A	N/A	17956	17971	ATTTAGAAACTGC TCC	21	781
12469 23	N/A	N/A	18521	18536	GCTTAGTACCAAG ACA	62	782
12469 49	N/A	N/A	18849	18864	CCTTTTAACTACCC TC	22	783
12469 75	N/A	N/A	19533	19548	AGGCTAAAATGGT CAT	36	784
12470 01	N/A	N/A	19736	19751	CTAAAACTGAAGG TCT	40	785
12470 27	N/A	N/A	19936	19951	TAGGAACATTCCC TCT	24	786
12470 53	N/A	N/A	20362	20377	TCTAAATTATTGCC TG	43	787
12470 79	N/A	N/A	20485	20500	ACTTCATAGTGGA CTT	61	788

Таблица 11

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

Номер соеди нения	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп- сайт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп- сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подав ления)	SE Q ID NO

12450 78	14	29	3108	3123	TGTGTAGTCCTAG GGA	50	789
12451 04	72	87	3166	3181	GGATTTCTAGGAT GAT	58	790
12451 30	121	136	3215	3230	TTCACCAACGACT CCA	62	791
12451 56	213	228	3307	3322	CATAAGTAGTCTG CCT	31	792
12451 82	273	288	N/A	N/A	CCTCCACACCGCG CTT	16	793
12452 08	320	335	7609	7624	ATACGCATGCGCA GTG	38	794
12452 34	369	384	7658	7673	CCTGATTTAGAGA GCG	42	795
12452 60	412	427	8806	8821	GCATTATTCACCA CGA	59	796
12452 86	442	457	8836	8851	CTGAGAAGATCGG CTG	37	797
12453 12	486	501	8880	8895	GGATGTTGACCTC AAA	5	798
12453 38	532	547	10418	10433	TCCATCATCGATG GAA	31	799
12453 64	579	594	10465	10480	CGTGGCCGCACAC TGA	42	800
12453 90	645	660	12063	12078	GACCTCTGTGAAA GCC	46	801
12454 16	715	730	12133	12148	TTCACAAAACTG GGC	37	802
12454 42	769	784	15650	15665	TCTGTCTCCAATAC AG	13	803
12454 68	802	817	15683	15698	AGTATTCCATCTAT CA	62	804
12454 94*	891	906	20706	20721	AAATCGCTGAGGC GCG	89	805

12455 20*	933	948	20748	20763	GGCCAACCACTGC TTC	93	806
12455 46*	984	999	20799	20814	ATGCATACATCTCT GG	53	807
12455 72	1025	1040	20840	20855	AAGCTTTGCAGCA TTG	59	808
12455 98	1112	1127	20927	20942	AGACAGGTAATTA ATC	29	809
12456 24	1270	1285	21085	21100	CTTTTAGGGAGGT AGC	62	810
12456 50	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAACAG TCT	66	811
12456 76	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATGG CTA	78	812
12457 02	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTTAG CT	59	813
12457 28	1463	1478	21278	21293	GGCTAGGGAAATC TTT	57	814
12457 54	1509	1524	21324	21339	AGTCCAGAATAGA GTT	58	815
12457 80	1568	1583	21383	21398	ATAGAGGGTCCAC TTT	21	816
12458 06	1627	1642	21442	21457	AAAATAGAGTCGG TCA	71	817
12458 32	1730	1745	21545	21560	GAGCCTAAAATTG TCT	49	818
12458 58	1782	1797	21597	21612	TTCTTATGTAATAG CC	71	819
12458 84	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGGA GTC	65	820
12459 10	2349	2364	22164	22179	CTACAAGAGGTTA TTT	31	821
12459 36	N/A	N/A	3493	3508	ATATACAGACTAA GGG	24	822

12459 62	N/A	N/A	3671	3686	AAGTTATTATCCCC AC	60	823
12459 88	N/A	N/A	4220	4235	AACTAAACATGAC AGC	72	824
12460 14	N/A	N/A	4646	4661	TTTTAATACGACTT CC	57	825
12460 40	N/A	N/A	5164	5179	ATAAGAGCCAAAC TGC	49	826
12460 66	N/A	N/A	5660	5675	CATAAGTTACCAG AGC	80	827
12460 92	N/A	N/A	5878	5893	CTGTAGGCTAAAC CCT	47	828
12461 18	N/A	N/A	6135	6150	GCTCTAATGTTTCT TG	62	829
12461 44	N/A	N/A	6423	6438	GTAAACTGTATGC CTC	74	830
12461 70	N/A	N/A	6624	6639	TACAGTAGGCAGT TTC	60	831
12461 96	N/A	N/A	7777	7792	CTTCAGTTAGCAG CTA	50	832
12462 22	N/A	N/A	8039	8054	ACTACATTAACAC CAA	46	833
12462 48	N/A	N/A	8534	8549	TGCAAGTTTATCA GTA	70	834
12462 74	N/A	N/A	8941	8956	CTTAAGAGAAGGT GCA	43	835
12463 00	N/A	N/A	9188	9203	CTTAACAAACCTC CAC	3	836
12463 26	N/A	N/A	9424	9439	ATTATATGAGGTC TGT	59	837
12463 52	N/A	N/A	9604	9619	TCACATATGTGAA GAG	27	838
12463 78	N/A	N/A	9781	9796	CATAGAАСТАGAA CTC	19	839

12464 04	N/A	N/A	10059	10074	TGATAATTTGGTGT CA	3	840
12464 30	N/A	N/A	10386	10401	CTTAAGGATCATT GCA	29	841
12464 56	N/A	N/A	10971	10986	GTAATCTTGAGGC AGG	51	842
12464 82	N/A	N/A	11511	11526	TATTATGAGGATC TGG	44	843
12465 08	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGTGA ACG	67	844
12465 34	N/A	N/A	12194	12209	CATACCCATTCTA ACT	6	845
12465 60	N/A	N/A	12488	12503	TTGACTAAGGAGC TAG	20	846
12465 86	N/A	N/A	12686	12701	CATTAAGCTTAGT ATA	19	847
12466 12	N/A	N/A	12813	12828	CATAGCTAACTCA GGC	29	848
12466 38	N/A	N/A	13748	13763	CTTACATATTGCAT AC	35	849
12466 64	N/A	N/A	13951	13966	CTAAGTTAGCCCC CAG	15	850
12466 90	N/A	N/A	14091	14106	ATCTACATGGATC CAA	12	851
12467 16	N/A	N/A	14283	14298	GAATGTAAAGGCT GGG	42	852
12467 42	N/A	N/A	14477	14492	GGAGTATGACAAC TGG	28	853
12467 68	N/A	N/A	15170	15185	CGTTTAAATCAGA GCA	54	854
12467 94	N/A	N/A	15355	15370	TAAGGAGTAGTGG AGC	18	855
12468 20	N/A	N/A	15492	15507	ATTAATGCCACCC TAC	6	856

12468 46	N/A	N/A	16223	16238	СТТТТТАТАGACTG GG	67	857
12468 72	N/A	N/A	17019	17034	AGGTTTAGCAATT TAG	54	858
12468 98	N/A	N/A	17985	18000	АТАGTTATCTTCTC AC	48	859
12469 24	N/A	N/A	18585	18600	ТАТТААТАТGACTT GC	25	860
12469 50	N/A	N/A	18850	18865	GCCTTTТААСТACC CT	0	861
12469 76	N/A	N/A	19534	19549	ТАGGCTAAAATGG TCA	59	862
12470 02	N/A	N/A	19739	19754	GATCTAAAАСТGA AGG	44	863
12470 28	N/A	N/A	19970	19985	ААТТTCАТАСAGTT CG	66	864
12470 54	N/A	N/A	20363	20378	GTCTAAАТТATTGC CT	45	865
12470 80	N/A	N/A	20489	20504	САТААСТTCАТАG TGG	31	866

Таблица 12

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

NO: 1 и 2

Номер соедин ения	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп- сайт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп- сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавл ения)	SE Q ID NO
124507 9	15	30	3109	3124	TTGTGTAGTCCTAG GG	64	867
124510 5	75	90	3169	3184	GAAGGATTTCTAG GAT	71	868
124513 1	122	137	3216	3231	CTTCACCAACGACT CC	8	869

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124515 7	214	229	3308	3323	TCATAAGTAGTCTG CC	62	870
124518 3	274	289	7563	7578	TCCTCCACACCGCG CT	20	871
124520 9	321	336	7610	7625	CATACGCATGCGC AGT	60	872
124523 5	370	385	7659	7674	ACCTGATTTAGAG AGC	65	873
124526 1	413	428	8807	8822	AGCATTATTCACCA CG	53	874
124528 7	443	458	8837	8852	GCTGAGAAGATCG GCT	10	875
124531 3	487	502	8881	8896	AGGATGTTGACCT CAA	4	876
124533 9	533	548	10419	10434	CTCCATCATCGATG GA	0	877
124536 5	593	608	10479	10494	GTAAGGAATCCCT TCG	22	878
124539 1	646	661	12064	12079	AGACCTCTGTGAA AGC	50	879
124541 7	723	738	12141	12156	ACCCAGTATTCAC AAA	10	880
124544 3	770	785	15651	15666	ATCTGTCTCCAATA CA	55	881
124546 9	803	818	15684	15699	AAGTATTCCATCTA TC	52	882
124549 5*	892	907	20707	20722	AAAATCGCTGAGG CGC	97	883
124552 1*	934	949	20749	20764	TGGCCAACCACTG CTT	98	884
124554 7*	985	1000	20800	20815	CATGCATACATCTC TG	55	885
124557 3	1029	1044	20844	20859	AATAAAGCTTTGC AGC	26	886

124559 9	1117	1132	20932	20947	CAGGAAGACAGGT AAT	60	887
124562 5	1271	1286	21086	21101	ACTTTTAGGGAGG TAG	20	888
124565 1	1325	1340	21140	21155	TGCTACTTGAACA GTC	81	889
124567 7	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCATG GC	71	890
124570 3	1396	1411	21211	21226	AACTTGATCTCTTA GC	64	891
124572 9	1464	1479	21279	21294	AGGCTAGGGAAAT CTT	62	892
124575 5	1510	1525	21325	21340	AAGTCCAGAATAG AGT	60	893
124578 1	1569	1584	21384	21399	TATAGAGGGTCCA CTT	17	894
124580 7	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAGTCG GTC	81	895
124583 3	1731	1746	21546	21561	TGAGCCTAAAATT GTC	30	896
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCSTTTT CC	57	38
124585 9	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGTAAT AG	46	897
124588 5	2188	2203	22003	22018	TTGATGTAGTGGG AGT	68	898
124591 1	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGTT ATT	46	899
124593 7	N/A	N/A	3494	3509	CATATACAGACTA AGG	57	900
124596 3	N/A	N/A	3672	3687	TAAGTTATTATCCC CA	70	901
124598 9	N/A	N/A	4249	4264	CTСТАAGTGTAAG AGA	28	902

124601 5	N/A	N/A	4647	4662	TTTTAATACGACT TC	52	903
124604 1	N/A	N/A	5165	5180	CATAAGAGCCAAA CTG	27	904
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	90	48
124606 7	N/A	N/A	5661	5676	GCATAAGTTACCA GAG	79	905
124609 3	N/A	N/A	5889	5904	GTATTTTCGCTACTG TA	76	906
124611 9	N/A	N/A	6149	6164	CCTAAGATAAAAAT TGC	18	907
124614 5	N/A	N/A	6425	6440	TGGTAAACTGTAT GCC	76	908
124617 1	N/A	N/A	6625	6640	GTACAGTAGGCAG TTT	50	909
124619 7	N/A	N/A	7782	7797	AACTACTTCAGTTA GC	53	910
124622 3	N/A	N/A	8043	8058	GAAGACTACATTA ACA	36	911
124624 9	N/A	N/A	8562	8577	AAATTTTCAGTACCC AG	46	912
124627 5	N/A	N/A	8942	8957	TCTTAAGAGAAGG TGC	39	913
124630 1	N/A	N/A	9189	9204	CCTTAACAAACCTC CA	27	914
124632 7	N/A	N/A	9426	9441	CAATTATATGAGG TCT	36	915
124635 3	N/A	N/A	9610	9625	GCCAATTCACATAT GT	34	916
124637 9	N/A	N/A	9887	9902	TATATGTTGATGTT AC	34	917
124640 5	N/A	N/A	10060	10075	ATGATAATTTGGTG TC	55	918

124643 1	N/A	N/A	10387	10402	TCTTAAGGATCATT GC	0	919
124645 7	N/A	N/A	10973	10988	TTGTAATCTTGAGG CA	27	920
124648 3	N/A	N/A	11512	11527	TTATTATGAGGATC TG	50	921
124650 9	N/A	N/A	11854	11869	AAGCAGAATTGTG AAC	18	922
124653 5	N/A	N/A	12201	12216	CATACCACATACC CAT	0	923
124656 1	N/A	N/A	12489	12504	CTTGACTAAGGAG CTA	24	924
124658 7	N/A	N/A	12687	12702	TCATTAAGCTTAGT AT	31	925
124661 3	N/A	N/A	12814	12829	ACATAGCTAACTC AGG	38	926
124663 9	N/A	N/A	13763	13778	GТАCTАTАGТАТТТ AC	27	927
124666 5	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGCCCC CA	36	928
124669 1	N/A	N/A	14092	14107	CATCTACATGGATC CA	63	929
124671 7	N/A	N/A	14316	14331	TTAAGATGTCCAG GCA	35	930
124674 3	N/A	N/A	14479	14494	AAGGAGTATGACA ACT	28	931
124676 9	N/A	N/A	15211	15226	CATAAAGCTGGAT TGT	0	932
124679 5	N/A	N/A	15356	15371	GTAAGGAGTAGTG GAG	37	933
124682 1	N/A	N/A	15493	15508	CATTAATGCCACCC TA	8	934
124684 7	N/A	N/A	16254	16269	AGTAGATTTGGTA GAG	67	935

124687 3	N/A	N/A	17041	17056	GCTTATCGAGTTTA GC	17	936
124689 9	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCTTC TC	59	937
124692 5	N/A	N/A	18662	18677	ATACTATTCTCCAA CT	25	938
124695 1	N/A	N/A	18871	18886	ATAAGAAGAGAGC TCA	14	939
124697 7	N/A	N/A	19544	19559	GTTTAGCTGATAG GCT	47	940
124700 3	N/A	N/A	19749	19764	TATGAGTAAAGAT CTA	10	941
124702 9	N/A	N/A	20004	20019	GTAATCAGTTTTCC TC	79	942
124705 5	N/A	N/A	20373	20388	GTAAGGTAAAGTC TAA	37	943
124708 1	N/A	N/A	20490	20505	ACATAACTTCATA GTG	27	944

Таблица 13

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 0	16	31	3110	3125	CTTGTGTAGTCCTA GG	71	945
124510 6	91	106	3185	3200	ATGGTGATCAGAA GCA	85	946
124513 2	123	138	3217	3232	ACTTCACCAACGAC TC	15	947
124515 8	215	230	3309	3324	TTCATAAGTAGTCT GC	64	948

124518 4	275	290	7564	7579	TTCCTCCACACCGC GC	47	949
124521 0	322	337	7611	7626	ACATACGCATGCG CAG	20	950
124523 6	371	386	7660	7675	CACCTGATTTAGAG AG	11	951
124526 2	416	431	8810	8825	CCCAGCATTATTCA CC	19	952
124528 8	444	459	8838	8853	TGCTGAGAAGATC GGC	7	953
124531 4	488	503	8882	8897	TAGGATGTTGACCT CA	19	954
124534 0	534	549	10420	10435	TCTCCATCATCGAT GG	24	955
124536 6	594	609	10480	10495	GGTAAGGAATCCC TTC	43	956
124539 2	649	664	12067	12082	GTCAGACCTCTGTG AA	34	957
124541 8	724	739	12142	12157	AACCCAGTATTCAC AA	0	958
124544 4	771	786	15652	15667	CATCTGTCTCCAAT AC	32	959
124547 0	804	819	15685	15700	TAAGTATTCATCT AT	31	960
124549 6*	893	908	20708	20723	TAAAATCGCTGAG GCG	87	961
124552 2*	935	950	20750	20765	GTGGCCAACCACT GCT	99	962
124554 8*	986	1001	20801	20816	TCATGCATACATCT CT	70	963
124557 4	1055	1070	20870	20885	ATATTATCAGGACT GA	47	964
124560 0	1136	1151	20951	20966	CGTAAATATTCTTG AG	61	965

124562 6	1272	1287	21087	21102	TACTTTTAGGGAGG TA	28	966
124565 2	1326	1341	21141	21156	ATGCTACTTGAACA GT	47	967
124567 8	1354	1369	21169	21184	ATATTCTGTGGCAT GG	69	968
124570 4	1403	1418	21218	21233	CTGCTGAAACTTGA TC	50	969
124573 0	1465	1480	21280	21295	GAGGCTAGGGAAA TCT	56	970
124575 6	1516	1531	21331	21346	GTAATAAAGTCCA GAA	66	971
124578 2	1570	1585	21385	21400	ATATAGAGGGTCC ACT	18	972
124580 8	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAGTC GGT	65	973
124583 4	1732	1747	21547	21562	TTGAGCCTAAAATT GT	36	974
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	58	38
124586 0	1792	1807	21607	21622	GGTCCATTGTTTCT TA	36	975
124588 6	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGTGGG AG	83	976
124591 2	2351	2366	22166	22181	AACTACAAGAGGT TAT	57	977
124593 8	N/A	N/A	3495	3510	ACATATACAGACT AAG	46	978
124596 4	N/A	N/A	3673	3688	СТААГТТАТТАСС СС	70	979
124599 0	N/A	N/A	4296	4311	GTATAGTATTCTTC AC	81	980
124601 6	N/A	N/A	4649	4664	САТТТТТААТАСГА СТ	57	981

124604 2	N/A	N/A	5166	5181	GCATAAGAGCCAA ACT	67	982
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	87	48
124606 8	N/A	N/A	5662	5677	AGCATAAGTTACC AGA	87	983
124609 4	N/A	N/A	5891	5906	TTGTATTTTCGCTAC TG	58	984
124612 0	N/A	N/A	6170	6185	CCTAAATTCAAAG ACC	64	985
124614 6	N/A	N/A	6429	6444	GTAATGGTAAACT GTA	70	986
124617 2	N/A	N/A	6737	6752	TGAGATTACCCCTG GC	53	987
124619 8	N/A	N/A	7785	7800	CATAACTACTTCAG TT	3	988
124622 4	N/A	N/A	8121	8136	CTTAGTTCATTGTG AT	69	989
124625 0	N/A	N/A	8564	8579	CTAAATTTTCAGTAC CC	33	990
124627 6	N/A	N/A	8943	8958	ATCTTAAGAGAAG GTG	43	991
124630 2	N/A	N/A	9190	9205	CCCTTAACAAACCT CC	43	992
124632 8	N/A	N/A	9429	9444	AACCAATTATATGA GG	38	993
124635 4	N/A	N/A	9632	9647	GTGTAGTTTGGTGG GC	33	994
124638 0	N/A	N/A	9908	9923	CSTATTTGTAATAT TG	0	995
124640 6	N/A	N/A	10062	10077	TTATGATAATTTGG TG	0	996
124643 2	N/A	N/A	10388	10403	ATCTTAAGGATCAT TG	7	997

124645 8	N/A	N/A	10976	10991	GCATTGTAATCTTG AG	35	998
124648 4	N/A	N/A	11513	11528	TTTATTATGAGGAT CT	43	999
124651 0	N/A	N/A	11856	11871	TTAAGCAGAATTGT GA	7	100 0
124653 6	N/A	N/A	12203	12218	ATCATACCACATAC CC	45	100 1
124656 2	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCACCT TG	74	100 2
124658 8	N/A	N/A	12690	12705	GAATCATTAAGCTT AG	63	100 3
124661 4	N/A	N/A	12816	12831	CCACATAGCTAACT CA	53	100 4
124664 0	N/A	N/A	13768	13783	CAATAGTACTATAG TA	14	100 5
124666 6	N/A	N/A	13953	13968	CTCTAAGTTAGCCC CC	38	100 6
124669 2	N/A	N/A	14126	14141	AATTA CTCCGTTCT GC	6	100 7
124671 8	N/A	N/A	14317	14332	ATTAAGATGTCCAG GC	31	100 8
124674 4	N/A	N/A	14480	14495	CAAGGAGTATGAC AAC	6	100 9
124677 0	N/A	N/A	15213	15228	TCCATAAAGCTGG ATT	13	101 0
124679 6	N/A	N/A	15358	15373	TGGTAAGGAGTAG TGG	34	101 1
124682 2	N/A	N/A	15494	15509	GCATTAATGCCACC CT	36	101 2
124684 8	N/A	N/A	16255	16270	CAGTAGATTTGGTA GA	49	101 3
124687 4	N/A	N/A	17042	17057	AGCTTATCGAGTTT AG	54	101 4

124690 0	N/A	N/A	17988	18003	AGTATAGTTATCTT CT	67	101 5
124692 6	N/A	N/A	18663	18678	GATACTATTCTCCA AC	44	101 6
124695 2	N/A	N/A	18872	18887	GATAAGAAGAGAG CTC	36	101 7
124697 8	N/A	N/A	19549	19564	ATATTGTTTAGCTG AT	14	101 8
124700 4	N/A	N/A	19751	19766	GATATGAGTAAAG ATC	23	101 9
124703 0	N/A	N/A	20006	20021	GAGTAATCAGTTTT CC	65	102 0
124705 6	N/A	N/A	20374	20389	AGTAAGGTAAAGT CTA	55	102 1
124708 2	N/A	N/A	20492	20507	TGACATAACTTCAT AG	51	102 2

Таблица 14

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 1	17	32	3111	3126	CCTTGTGTAGTCCT AG	67	102 3
124510 7	92	107	3186	3201	GATGGTGATCAGA AGC	52	102 4
124513 3	124	139	3218	3233	AACTTCACCAACG ACT	0	102 5
124515 9	216	231	3310	3325	ATTCATAAGTAGT CTG	35	102 6

124518 5	276	291	7565	7580	TTTCCTCCACACCG CG	18	102 7
124521 1	323	338	7612	7627	CACATACGCATGC GCA	59	102 8
124523 7	372	387	7661	7676	TCACCTGATTTAGA GA	13	102 9
124526 3	418	433	8812	8827	GTCCCAGCATTATT CA	21	103 0
124528 9	445	460	8839	8854	GTGCTGAGAAGAT CGG	0	103 1
124531 5	489	504	8883	8898	CTAGGATGTTGAC CTC	0	103 2
124534 1	535	550	10421	10436	CTCTCCATCATCGA TG	0	103 3
124536 7	595	610	10481	10496	AGGTAAGGAATCC CTT	0	103 4
124539 3	650	665	12068	12083	TGTCAGACCTCTGT GA	0	103 5
124541 9	725	740	12143	12158	GAACCCAGTATTC ACA	0	103 6
124544 5	777	792	15658	15673	CGACTTCATCTGTC TC	19	103 7
124547 1	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCATC TA	45	103 8
124549 7*	894	909	20709	20724	TTAAAATCGCTGA GGC	67	103 9
124552 3*	936	951	20751	20766	TGTGGCCAACCAC TGC	75	104 0
124554 9*	987	1002	20802	20817	ATCATGCATACAT CTC	62	104 1
124557 5	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAAT GTT	43	104 2
124560 1	1150	1165	20965	20980	CSTATGAAAAACT ACG	36	104 3

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124562 7	1277	1292	21092	21107	GTATTTACTTTTAG GG	61	104 4
124565 3	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGAA CAG	54	104 5
124567 9	1355	1370	21170	21185	GATATTCTGTGGC ATG	46	104 6
124570 5	1404	1419	21219	21234	CCTGCTGAAACTT GAT	19	104 7
124573 1	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGGGAA ATC	63	104 8
124575 7	1517	1532	21332	21347	AGTAATAAAGTCC AGA	43	104 9
124578 3	1571	1586	21386	21401	AATATAGAGGGTC CAC	7	105 0
124580 9	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAGT CGG	69	105 1
124583 5	1733	1748	21548	21563	TTTGAGCCTAAAA TTG	26	105 2
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	47	38
124586 1	1793	1808	21608	21623	GGGTCCATTGTTTC TT	21	105 3
124588 7	2190	2205	22005	22020	TCTTGATGTAGTGG GA	44	105 4
124591 3	2352	2367	22167	22182	ТААСТАСАААААА ТТА	22	105 5
124593 9	N/A	N/A	3507	3522	ААСТААСТТГАСА САТ	20	105 6
124596 5	N/A	N/A	3674	3689	ССТААААТТАТТАТ СС	18	105 7
124599 1	N/A	N/A	4360	4375	АТАСАТСААСТССТ СТ	64	105 8
124601 7	N/A	N/A	4650	4665	ТСАТТТТТААТАС АС	48	105 9

124604 3	N/A	N/A	5167	5182	TGCATAAGAGCCA AAC	56	106 0
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	84	48
124606 9	N/A	N/A	5663	5678	GAGCATAAGTTAC CAG	61	106 1
124609 5	N/A	N/A	5916	5931	CTTGAATGAGTGG TCT	64	106 2
124612 1	N/A	N/A	6184	6199	CAATTTACTTTCAG CC	71	106 3
124614 7	N/A	N/A	6437	6452	AACTAGTGGTAAT GGT	32	106 4
124617 3	N/A	N/A	6741	6756	GCAATGAGATTAC CCC	83	106 5
124619 9	N/A	N/A	7786	7801	ACATAACTACTTC AGT	28	106 6
124622 5	N/A	N/A	8122	8137	GCTTAGTTCATTGT GA	45	106 7
124625 1	N/A	N/A	8587	8602	GGGATAAACTGTT CTT	47	106 8
124627 7	N/A	N/A	8944	8959	TATCTTAAGAGAA GGT	29	106 9
124630 3	N/A	N/A	9191	9206	ACCCTTAACAAAC CTC	36	107 0
124632 9	N/A	N/A	9430	9445	TAACCAATTATAT GAG	0	107 1
124635 5	N/A	N/A	9636	9651	CTCCGTGTAGTTTG GT	28	107 2
124638 1	N/A	N/A	9922	9937	GAATTCACSTATCTC CC	38	107 3
124640 7	N/A	N/A	10063	10078	CTTATGATAATTTG GT	2	107 4
124643 3	N/A	N/A	10389	10404	GATCTTAAGGATC ATT	0	107 5

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124645 9	N/A	N/A	11000	11015	TAAATCCAAATCA CTC	39	107 6
124648 5	N/A	N/A	11514	11529	TTTTATTATGAGGA TC	18	107 7
124651 1	N/A	N/A	11857	11872	ATTAAGCAGAATT GTG	8	107 8
124653 7	N/A	N/A	12205	12220	TTATCATACCACAT AC	19	107 9
124656 3	N/A	N/A	12512	12527	CAAGAGTTCTTGC AGA	17	108 0
124658 9	N/A	N/A	12692	12707	TCGAATCATTAAG CTT	34	108 1
124661 5	N/A	N/A	12817	12832	ACCACATAGCTAA CTC	50	108 2
124664 1	N/A	N/A	13769	13784	GCAATAGTACTAT AGT	39	108 3
124666 7	N/A	N/A	13954	13969	CCTCTAAGTTAGCC CC	97	108 4
124669 3	N/A	N/A	14127	14142	AAATTACTCCGTTC TG	28	108 5
124671 9	N/A	N/A	14321	14336	TCAAATTAAGATG TCC	6	108 6
124674 5	N/A	N/A	14499	14514	TGAGAATTTAAGA GGG	25	108 7
124677 1	N/A	N/A	15217	15232	GTATTCCATAAAG CTG	10	108 8
124679 7	N/A	N/A	15359	15374	ATGGTAAGGAGTA GTG	17	108 9
124682 3	N/A	N/A	15495	15510	TGCATTAATGCCA CCC	22	109 0
124684 9	N/A	N/A	16257	16272	GACAGTAGATTTG GTA	34	109 1
124687 5	N/A	N/A	17043	17058	AAGCTTATCGAGT TTA	26	109 2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124690 1	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTATCT TC	28	109 3
124692 7	N/A	N/A	18666	18681	TGGGATACTATTCT CC	18	109 4
124695 3	N/A	N/A	18873	18888	GGATAAGAAGAGA GCT	46	109 5
124697 9	N/A	N/A	19550	19565	GATATTGTTTAGCT GA	59	109 6
124700 5	N/A	N/A	19753	19768	CTGATATGAGTAA AGA	21	109 7
124703 1	N/A	N/A	20008	20023	GAGAGTAATCAGT TTT	27	109 8
124705 7	N/A	N/A	20375	20390	AAGTAAGGTAAAG TCT	20	109 9
124708 3	N/A	N/A	20571	20586	TTTAACTTTCCTCC GT	16	110 0

Таблица 15

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17B13 (% подавления)	SEQ ID NO
1245082	18	33	3112	3127	TCCTTGTGTAGTCTA	61	110 1
1245108	93	108	3187	3202	TGATGGTGATCA GAAG	0	110 2
1245134	125	140	3219	3234	AAACTTCACCAA CGAC	27	110 3
1245160	217	232	3311	3326	AATTCATAAGTA GTCT	28	110 4

1245186	277	292	7566	7581	GTTTCCTCCACAC CGC	45	110 5
1245212	324	339	7613	7628	CCACATACGCAT GCGC	68	110 6
1245238	373	388	N/A	N/A	TTCACCTGATTTA GAG	9	110 7
1245264	419	434	8813	8828	TGTCCCAGCATT ATTC	31	110 8
1245290	446	461	8840	8855	GGTGCTGAGAAG ATCG	33	110 9
1245316	490	505	8884	8899	CCTAGGATGTTG ACCT	3	111 0
1245342	536	551	10422	10437	TCTCTCCATCATC GAT	24	111 1
1245368	596	611	10482	10497	GAGGTAAGGAAT CCCT	27	111 2
1245394	651	666	12069	12084	ATGTCAGACCTC TGTG	19	111 3
1245420	726	741	12144	12159	TGAACCCAGTAT TCAC	10	111 4
1245446	778	793	15659	15674	ACGACTTCATCT GTCT	8	111 5
1245472	806	821	15687	15702	GGTAAGTATTCC ATCT	12	111 6
1245498 *	895	910	20710	20725	TTTAAAATCGCT GAGG	24	111 7
1245524 *	937	952	20752	20767	TTGTGGCCAACC ACTG	83	111 8
1245550 *	988	1003	20803	20818	TATCATGCATAC ATCT	45	111 9
1245576	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAACCA ATGT	62	112 0
1245602	1154	1169	20969	20984	CAGACSTATGAA AAAC	26	112 1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

1245628	1296	1311	21111	21126	GTGTAATAAGT TCTC	61	112 2
1245654	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTTG AACA	44	112 3
1245680	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTG GCAT	69	112 4
1245706	1405	1420	21220	21235	GCCTGCTGAAAC TTGA	18	112 5
1245732	1483	1498	21298	21313	GGGCTAATGAAA AAGG	14	112 6
1245758	1520	1535	21335	21350	TCAAGTAATAAA GTCC	49	112 7
1245784	1572	1587	21387	21402	AAATATAGAGGG TCCA	0	112 8
1245810	1631	1646	21446	21461	ATTTAAAATAGA GTCG	24	112 9
1245836	1738	1753	21553	21568	TAATTTTTGAGCC TAA	41	113 0
1245841	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTT TCC	55	38
1245862	1794	1809	21609	21624	TGGGTCCATTGTT TCT	35	113 1
1245888	2191	2206	22006	22021	GTCTTGATGTAG TGGG	67	113 2
1245914	2353	2368	22168	22183	ATAACTACAAGA GGTT	64	113 3
1245940	N/A	N/A	3508	3523	ТААСТААССТГА САСА	57	113 4
1245966	N/A	N/A	3675	3690	СССТААГТТАТТ АТСС	25	113 5
1245992	N/A	N/A	4361	4376	ТАТАСАТСААСТ ССТС	39	113 6
1246018	N/A	N/A	4652	4667	АГТСАТТТТТААТ АСГ	13	113 7

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

1246044	N/A	N/A	5168	5183	TTGCATAAGAGC CAAA	46	113 8
1246065	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAG AGCA	75	48
1246070	N/A	N/A	5736	5751	TAGTTGGTAGCT TGCT	66	113 9
1246096	N/A	N/A	5918	5933	ACCTTGAATGAG TGGT	26	114 0
1246122	N/A	N/A	6185	6200	GCAATTTACTTTC AGC	66	114 1
1246148	N/A	N/A	6441	6456	TCTAAACTAGTG GTAA	24	114 2
1246174	N/A	N/A	6743	6758	TTGCAATGAGAT TACC	29	114 3
1246200	N/A	N/A	7787	7802	GACATAACTACT TCAG	66	114 4
1246226	N/A	N/A	8133	8148	TTTGTTAGAGTG CTTA	80	114 5
1246252	N/A	N/A	8596	8611	CATAAAGGTGGG ATAA	23	114 6
1246278	N/A	N/A	8945	8960	GTATCTTAAGAG AAGG	30	114 7
1246304	N/A	N/A	9208	9223	AAAGATGTACAC TGAC	57	114 8
1246330	N/A	N/A	9431	9446	СТААССААТТАТ АТГА	21	114 9
1246356	N/A	N/A	9648	9663	AATGTATGAGGT CTCC	65	115 0
1246382	N/A	N/A	9926	9941	GATTGAATTCAC TATC	0	115 1
1246408	N/A	N/A	10064	10079	ССТТАТГАТААТТ ТГГ	29	115 2
1246434	N/A	N/A	10390	10405	TGATCTTAAGGA TCAT	0	115 3

1246460	N/A	N/A	11030	11045	CATTCTAAACTA CTAT	11	115 4
1246486	N/A	N/A	11542	11557	GACAATGGTTGC CACT	63	115 5
1246512	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGAA TTGT	37	115 6
1246538	N/A	N/A	12209	12224	CAATTTATCATA CCAC	37	115 7
1246564	N/A	N/A	12513	12528	ACAAGAGTTCTT GCAG	29	115 8
1246590	N/A	N/A	12693	12708	TTCGAATCATTA AGCT	63	115 9
1246616	N/A	N/A	12862	12877	CACCATGAAGGA CTCC	48	116 0
1246642	N/A	N/A	13770	13785	TGCAATAGTACT ATAG	24	116 1
1246668	N/A	N/A	13975	13990	ATTTAGCATTGC CTGT	10	116 2
1246694	N/A	N/A	14128	14143	TAAATTA CTCCG TTCT	36	116 3
1246720	N/A	N/A	14362	14377	GTGCAAGATGAT GACA	19	116 4
1246746	N/A	N/A	14541	14556	GTATTTGAGATT CACC	41	116 5
1246772	N/A	N/A	15244	15259	GCTAAGTATACT TTCT	37	116 6
1246798	N/A	N/A	15360	15375	GATGGTAAGGAG TAGT	28	116 7
1246824	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGC CACC	67	116 8
1246850	N/A	N/A	16272	16287	CAAAGTTTGGGC AGAG	44	116 9
1246876	N/A	N/A	17046	17061	AAAAAGCTTATC GAGT	8	117 0

1246902	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTT ATCT	66	117 1
1246928	N/A	N/A	18671	18686	TTTACTGGGATA CTAT	25	117 2
1246954	N/A	N/A	18901	18916	AGGGAAGATCTG GCTG	4	117 3
1246980	N/A	N/A	19563	19578	AGCTATTGTCTTT GAT	39	117 4
1247006	N/A	N/A	19760	19775	CTCTTATCTGATA TGA	7	117 5
1247032	N/A	N/A	20037	20052	GCATTA AAAACTC TCAT	35	117 6
1247058	N/A	N/A	20376	20391	CAAGTAAGGTAA AGTC	33	117 7
1247084	N/A	N/A	20572	20587	GTTTAACTTTCCT CCG	30	117 8

Таблица 16

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 3	19	34	3113	3128	GTCCTTGTGTAGT CCT	62	117 9
124510 9	98	113	3192	3207	GTAGATGATGGTG ATC	36	118 0
124513 5	126	141	3220	3235	AAAACCTTCACCAA CGA	29	118 1
124516 1	240	255	3334	3349	ССААТАТGCTCTG TCG	65	118 2

124518 7	278	293	7567	7582	AGTTTCCTCCACA CCG	28	118 3
124521 3	325	340	7614	7629	ACCACATACGCAT GCG	45	118 4
124523 9	374	389	N/A	N/A	CTTCACCTGATTT AGA	7	118 5
124526 5	421	436	8815	8830	ACTGTCCCAGCAT TAT	40	118 6
124529 1	452	467	8846	8861	ATCCTTGGTGCTG AGA	13	118 7
124531 7	491	506	8885	8900	TCCTAGGATGTTG ACC	0	118 8
124534 3	537	552	10423	10438	TTCTCTCCATCATC GA	35	118 9
124536 9	597	612	10483	10498	TGAGGTAAGGAAT CCC	2	119 0
124539 5	652	667	12070	12085	GATGTCAGACCTC TGT	6	119 1
124542 1	727	742	12145	12160	GTGAACCCAGTAT TCA	1	119 2
124544 7	779	794	15660	15675	TACGACTTCATCT GTC	29	119 3
124547 3	807	822	15688	15703	TGGTAAGTATTCC ATC	26	119 4
124549 9*	896	911	20711	20726	ATTTAAAATCGCT GAG	30	119 5
124552 5*	938	953	20753	20768	TTTGTGGCCAACC ACT	88	119 6
124555 1*	989	1004	20804	20819	TTATCATGCATAC ATC	52	119 7
124557 7	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAACCA ATG	46	119 8
124560 3	1180	1195	20995	21010	GTTTTTAAGAGGC ATG	63	119 9

124562 9	1298	1313	21113	21128	CTGTGTAATAAG TTC	38	120 0
124565 5	1329	1344	21144	21159	GGAATGCTACTTG AAC	63	120 1
124568 1	1357	1372	21172	21187	TTGATATTCTGTG GCA	87	120 2
124570 7	1406	1421	21221	21236	TGCCTGCTGAAAC TTG	31	120 3
124573 3	1488	1503	21303	21318	GTTTTGGGCTAAT GAA	54	120 4
124575 9	1538	1553	21353	21368	GTTATACAGAAGA CAG	54	120 5
124578 5	1573	1588	21388	21403	GAAATATAGAGGG TCC	22	120 6
124581 1	1654	1669	21469	21484	GGGCTAGAACTTA AAA	35	120 7
124583 7	1742	1757	21557	21572	GCTTTAATTTTTGA GC	26	120 8
124586 3	1795	1810	21610	21625	TTGGGTCCATTGT TTC	44	120 9
124588 9	2192	2207	22007	22022	AGTCTTGATGTAG TGG	63	121 0
124591 5	2354	2369	22169	22184	TATAACTACAAGA GGT	46	121 1
124594 1	N/A	N/A	3509	3524	CTAАСТААСТГА САС	23	121 2
124596 7	N/A	N/A	3703	3718	ТААТТТТСАСАТС ССГ	75	121 3
124599 3	N/A	N/A	4362	4377	АТАТАСАТСААСТ ССТ	43	121 4
124601 9	N/A	N/A	4991	5006	GAATTTTTGAGGT TGG	77	121 5
124604 5	N/A	N/A	5173	5188	ТТАGАТТGCАТАА GAG	61	121 6

124607 1	N/A	N/A	5738	5753	TTAGTTGGTAGC TTG	63	121 7
124609 7	N/A	N/A	5919	5934	AACCTTGAATGAG TGG	50	121 8
124612 3	N/A	N/A	6204	6219	CATAGGACATGGA GAC	69	121 9
124614 9	N/A	N/A	6443	6458	ATTCTAAACTAGT GGT	39	122 0
124617 5	N/A	N/A	6784	6799	CTCCTTATTTGTTA GA	26	122 1
124620 1	N/A	N/A	7788	7803	TGACATAACTACT TCA	22	122 2
124622 7	N/A	N/A	8137	8152	AAAGTTTGTTAGA GTG	75	122 3
124625 3	N/A	N/A	8597	8612	TCATAAAGGTGGG ATA	40	122 4
124627 9	N/A	N/A	8959	8974	GTTATAAGTTTCA TGT	21	122 5
124630 5	N/A	N/A	9215	9230	GCATTGAAAAGAT GTA	0	122 6
124633 1	N/A	N/A	9476	9491	TCTATACAAAGGC AGT	53	122 7
124635 7	N/A	N/A	9649	9664	TAATGTATGAGGT CTC	51	122 8
124638 3	N/A	N/A	9928	9943	ATGATTGAATTCA CTA	33	122 9
124640 9	N/A	N/A	10112	10127	TAAACAATATTA GGG	0	123 0
124643 5	N/A	N/A	10494	10509	CCAATATGGGATG AGG	60	123 1
124646 1	N/A	N/A	11074	11089	TTACAACCTGGTT TCA	25	123 2
124648 7	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTGC CAC	40	123 3

124651 3	N/A	N/A	11859	11874	TGATTAAGCAGAA TTG	57	123 4
124653 9	N/A	N/A	12210	12225	TCAATTTATCATA CCA	26	123 5
124656 5	N/A	N/A	12514	12529	GACAAGAGTTCTT GCA	22	123 6
124659 1	N/A	N/A	12694	12709	TTTCGAATCATTA AGC	30	123 7
124661 7	N/A	N/A	12875	12890	ACCTATGGTCTAA CAC	14	123 8
124664 3	N/A	N/A	13771	13786	TTGCAATAGTACT ATA	3	123 9
124666 9	N/A	N/A	13976	13991	TATTTAGCATTGC CTG	12	124 0
124669 5	N/A	N/A	14129	14144	CTAAATTACTION TTC	20	124 1
124672 1	N/A	N/A	14377	14392	TAGAATTGTCTGT TAG	9	124 2
124674 7	N/A	N/A	14542	14557	CGTATTTGAGATT CAC	59	124 3
124677 3	N/A	N/A	15245	15260	AGCTAAGTATACT TTC	18	124 4
124679 9	N/A	N/A	15361	15376	AGATGGTAAGGAG TAG	26	124 5
124682 5	N/A	N/A	15511	15526	ATATTCCAGGATT TGC	26	124 6
124685 1	N/A	N/A	16273	16288	GCAAAGTTTGGGC AGA	50	124 7
124687 7	N/A	N/A	17047	17062	AAAAAAGCTTATC GAG	7	124 8
124690 3	N/A	N/A	17992	18007	AGTTAGTATAGTT ATC	74	124 9
124692 9	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGAGA CTC	68	125 0

124695 5	N/A	N/A	18925	18940	GAAAGATGGAATG AGC	54	125 1
124698 1	N/A	N/A	19588	19603	AGGTAAACTAAAG TAC	6	125 2
124700 7	N/A	N/A	19778	19793	CATACCACTCTTC TCA	24	125 3
124703 3	N/A	N/A	20039	20054	ATGCATTAAAAC CTC	12	125 4
124705 9	N/A	N/A	20377	20392	ACAAGTAAGGTAA AGT	38	125 5
124708 5	N/A	N/A	20589	20604	AGAGTTATCTGGT TTG	56	125 6

Таблица 17

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 4	20	35	3114	3129	AGTCCTTGTGTAG TCC	64	125 7
124511 0	100	115	3194	3209	GAGTAGATGATGG TGA	28	125 8
124513 6	127	142	3221	3236	AAAAACTTCACCA ACG	8	125 9
124516 2	241	256	3335	3350	ACCAATATGCTCT GTC	67	126 0
124518 8	289	304	7578	7593	CACTCAGCTGCAG TTT	13	126 1
124521 4	326	341	7615	7630	TACCACATACGCA TGC	33	126 2

124524 0	375	390	N/A	N/A	TCTTCACCTGATTT AG	24	126 3
124526 6	422	437	8816	8831	TACTGTCCCAGCA TTA	21	126 4
124529 2	453	468	8847	8862	CATCCTTGGTGCT GAG	12	126 5
124531 8	492	507	8886	8901	GTCCTAGGATGTT GAC	1	126 6
124534 4	538	553	10424	10439	TTTCTCTCCATCAT CG	27	126 7
124537 0	598	613	10484	10499	ATGAGGTAAGGAA TCC	0	126 8
124539 6	654	669	12072	12087	CTGATGTCAGACC TCT	35	126 9
124542 2	728	743	12146	12161	GGTGAACCCAGTA TTC	7	127 0
124544 8	780	795	15661	15676	TTACGACTTCATCT GT	36	127 1
124547 4	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGTAT TCC	67	127 2
124550 0*	897	912	20712	20727	GATTTAAAATCGC TGA	49	127 3
124552 6*	939	954	20754	20769	TTTTGTGGCCAAC CAC	77	127 4
124555 2*	992	1007	20807	20822	TCATTATCATGCAT AC	67	127 5
124557 8	1078	1093	20893	20908	CTAGTGCCAAACC AAT	49	127 6
124560 4	1183	1198	20998	21013	GAAGTTTTTAAGA GGC	64	127 7
124563 0	1299	1314	21114	21129	CCTGTGTAATAA GTT	18	127 8
124565 6	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTACT TGA	72	127 9

124568 2	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCTGTG GC	80	128 0
124570 8	1408	1423	21223	21238	GCTGCCTGCTGAA ACT	38	128 1
124573 4	1489	1504	21304	21319	CGTTTTGGGCTAA TGA	48	128 2
124576 0	1540	1555	21355	21370	GAGTTATACAGAA GAC	61	128 3
124578 6	1574	1589	21389	21404	GGAAATATAGAGG GTC	50	128 4
124581 2	1668	1683	21483	21498	AAAAGGTTATCAT GGG	49	128 5
124583 8	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTTTA AT	67	128 6
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	61	38
124586 4	1796	1811	21611	21626	CTTGGGTCCATTGT TT	44	128 7
124589 0	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGTA GTG	55	128 8
124591 6	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAAG AGG	68	128 9
124594 2	N/A	N/A	3511	3526	ATCTAACTAACCT GAC	0	129 0
124596 8	N/A	N/A	3704	3719	GTAATTTTCAGAT CCC	82	129 1
124599 4	N/A	N/A	4363	4378	TATATACATCAAC TCC	61	129 2
124602 0	N/A	N/A	5029	5044	GCTTAAATGTTTA ACC	67	129 3
124604 6	N/A	N/A	5175	5190	GTTTAGATTGCAT AAG	46	129 4
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	88	48

124607 2	N/A	N/A	5739	5754	ATTTAGTTGGTAG CTT	35	129 5
124609 8	N/A	N/A	5920	5935	AAACCTTGAATGA GTG	37	129 6
124612 4	N/A	N/A	6205	6220	CCATAGGACATGG AGA	68	12 97
124615 0	N/A	N/A	6444	6459	AATTCTAAACTAG TGG	31	12 98
124617 6	N/A	N/A	6795	6810	TAAAAATTGGCCT CCT	29	12 99
			7104	7119			
124620 2	N/A	N/A	7804	7819	ATATATCCTTCCTT GG	20	130 0
124622 8	N/A	N/A	8139	8154	GTAAAGTTTGTTA GAG	54	130 1
124625 4	N/A	N/A	8598	8613	GTCATAAAGGTGG GAT	28	130 2
124628 0	N/A	N/A	8960	8975	CGTTATAAGTTTC ATG	33	130 3
124630 6	N/A	N/A	9256	9271	AATCATGGTGTGG AGG	11	130 4
124633 2	N/A	N/A	9497	9512	GGAAGATTAATCA TAA	32	130 5
124635 8	N/A	N/A	9650	9665	СТААТGTATGAGG TCT	46	130 6
124638 4	N/A	N/A	9937	9952	ТААТGAATCATGA TTG	2	130 7
124641 0	N/A	N/A	10145	10160	GAATCAAATAGAT CCT	46	130 8
124643 6	N/A	N/A	10495	10510	ACCAATATGGGAT GAG	24	130 9
124646 2	N/A	N/A	11078	11093	АТААТTACAACCT GGT	44	131 0
124648 8	N/A	N/A	11547	11562	СТСТTГАСААТGG TTG	50	13 11
			11572	11587			

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124651 4	N/A	N/A	11861	11876	CATGATTAAGCAG AAT	42	131 2
124654 0	N/A	N/A	12211	12226	ATCAATTTATCAT ACC	11	131 3
124656 6	N/A	N/A	12515	12530	AGACAAGAGTTCT TGC	30	131 4
124659 2	N/A	N/A	12701	12716	AAATTGGTTTCGA ATC	32	131 5
124661 8	N/A	N/A	12889	12904	CTTTAGTCAACAG TAC	12	131 6
124664 4	N/A	N/A	13783	13798	AACAATCAGGAGT TGC	31	131 7
124667 0	N/A	N/A	13997	14012	CTCTATAAAATCA ATC	0	131 8
124669 6	N/A	N/A	14130	14145	TCTAAATTACTION GTT	15	131 9
124672 2	N/A	N/A	14378	14393	GTAGAATTGTCTG TTA	51	132 0
124674 8	N/A	N/A	14556	14571	TCCGGTAAGAATT TCG	63	132 1
124677 4	N/A	N/A	15246	15261	TAGCTAAGTATAC TTT	10	132 2
124680 0	N/A	N/A	15364	15379	ATTAGATGGTAAG GAG	4	132 3
124682 6	N/A	N/A	15570	15585	GTAAATGATGGCA GGA	34	132 4
124685 2	N/A	N/A	16274	16289	AGCAAAGTTTGGG CAG	44	132 5
124687 8	N/A	N/A	17077	17092	AAATTAGAGGCC AGG	43	132 6
124690 4	N/A	N/A	17994	18009	GAAGTTAGTATAG TTA	59	132 7
124693 0	N/A	N/A	18732	18747	CTAGTTACAAACC ACC	43	132 8

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124695 6	N/A	N/A	18958	18973	AGATTTACTTCCTT GT	41	132 9
124698 2	N/A	N/A	19590	19605	TAAGGTAAACTAA AGT	9	133 0
124700 8	N/A	N/A	19781	19796	ATACATACCACTC TTC	18	133 1
124703 4	N/A	N/A	20087	20102	AGTAACTTTATTA ACG	12	133 2
124706 0	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTAAG GTA	52	133 3
124708 6	N/A	N/A	20599	20614	GAATACGCTGAGA GTT	11	133 4

Таблица 18

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 5	21	36	3115	3130	CAGTCCTTGTGTAG TC	70	133 5
124511 1	101	116	3195	3210	GGAGTAGATGATG GTG	31	133 6
124513 7	154	169	3248	3263	GCCACAGATTTTCT CC	49	133 7
124516 3	242	257	3336	3351	AACCAATATGCTCT GT	51	133 8
124518 9	290	305	7579	7594	GCACTCAGCTGCA GTT	29	133 9
124521 5	327	342	7616	7631	CTACCACATACGC ATG	25	134 0

124524 1	392	407	8786	8801	TACATCACCCACTT CT	37	134 1
124526 7	423	438	8817	8832	ATACTGTCCCAGC ATT	32	134 2
124529 3	454	469	8848	8863	TCATCCTTGGTGCT GA	12	134 3
124531 9	493	508	8887	8902	TGTCCTAGGATGTT GA	41	134 4
124534 5	548	563	10434	10449	GTGGCCATGATTTTC TC	40	134 5
124537 1	599	614	10485	10500	GATGAGGTAAGGA ATC	0	134 6
124539 7	655	670	12073	12088	TCTGATGTCAGACC TC	42	134 7
124542 3	729	744	12147	12162	TGGTGAACCCAGT ATT	0	134 8
124544 9	781	796	15662	15677	CTTACGACTTCATC TG	38	134 9
124547 5	812	827	15693	15708	CTTATTGGTAAGTA TT	22	135 0
124550 1*	898	913	20713	20728	CGATTTAAAATCG CTG	40	135 1
124552 7*	940	955	20755	20770	ATTTTGTGGCCAAC CA	59	135 2
124555 3	996	1011	20811	20826	CATATCATTATCAT GC	66	135 3
124557 9	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAAC CAA	70	135 4
124560 5	1192	1207	21007	21022	GTAAGCACAGAAG TTT	55	135 5
124563 1	1300	1315	21115	21130	CCCTGTGTAATA AGT	41	135 6
124565 7	1332	1347	21147	21162	ATTGGAATGCTACT TG	53	135 7

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124568 3	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCTGT GG	68	135 8
124570 9	1412	1427	21227	21242	TAAAGCTGCCTGCT GA	44	135 9
124573 5	1490	1505	21305	21320	CCGTTTTGGGCTAA TG	58	136 0
124576 1	1545	1560	21360	21375	CTTCAGAGTTATAC AG	35	136 1
124578 7	1575	1590	21390	21405	AGGAAATATAGAG GGT	54	136 2
124581 3	1670	1685	21485	21500	GAAAAAGGTTATC ATG	31	136 3
124583 9	1751	1766	21566	21581	CCTGTGTTAGCTTT AA	67	136 4
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	58	38
124586 5	1797	1812	21612	21627	TCTTGGGTCCATTG TT	60	136 5
124589 1	2194	2209	22009	22024	TTAGTCTTGATGTA GT	61	136 6
124591 7	2378	2393	22193	22208	GTTTAGAAGTCAA ACG	0	136 7
124594 3	N/A	N/A	3512	3527	CATCTAACTAACCT GA	0	136 8
124596 9	N/A	N/A	3750	3765	TAAAGGTTTCTGTT GC	66	136 9
124599 5	N/A	N/A	4405	4420	ATTCGAATTTCTTC AA	65	137 0
124602 1	N/A	N/A	5042	5057	GAATCATTCAGTA GCT	65	137 1
124604 7	N/A	N/A	5177	5192	CAGTTTAGATTGCA TA	60	137 2
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	85	48

124607 3	N/A	N/A	5740	5755	GATTTAGTTGGTAG CT	63	137 3
124609 9	N/A	N/A	5921	5936	CAAACCTTGAATG AGT	53	137 4
124612 5	N/A	N/A	6206	6221	ACCATAGGACATG GAG	62	137 5
124615 1	N/A	N/A	6445	6460	TAATTCTAAACTAG TG	11	137 6
124617 7	N/A	N/A	6796	6811	ATAAAAATTGGCC TCC	41	137 7
124620 3	N/A	N/A	7828	7843	TGGATTACATACA AGA	68	137 8
124622 9	N/A	N/A	8140	8155	TGTAAAGTTTGTTA GA	35	137 9
124625 5	N/A	N/A	8599	8614	TGTCATAAAGGTG GGA	48	138 0
124628 1	N/A	N/A	8961	8976	CCGTTATAAGTTTC AT	54	138 1
124630 7	N/A	N/A	9257	9272	AAATCATGGTGTG GAG	1	138 2
124633 3	N/A	N/A	9499	9514	CTGGAAGATTAAT CAT	31	138 3
124635 9	N/A	N/A	9652	9667	AGCTAATGTATGA GGT	56	138 4
124638 5	N/A	N/A	9938	9953	СТААТГААТСАТГ АТТ	20	138 5
124641 1	N/A	N/A	10180	10195	СТААТСТСАГТАСТ СС	53	138 6
124643 7	N/A	N/A	10496	10511	ТАССААТАТГГГА ТГА	1	138 7
124646 3	N/A	N/A	11079	11094	ТАТААТТАСААСТ GG	46	138 8
124648 9	N/A	N/A	11548	11563	ТСТСТГАСААТGG ТТ	70	138 9
			11573	11588			

124651 5	N/A	N/A	11865	11880	СТТАСАТГАТТААГ СА	44	139 0
124654 1	N/A	N/A	12238	12253	ГССТАААСАТТТСТ СА	2	139 1
124656 7	N/A	N/A	12516	12531	ГАГАСААГАГТТС ТТГ	19	139 2
124659 3	N/A	N/A	12703	12718	АААААТТГГТТТС ГАА	13	139 3
124661 9	N/A	N/A	13551	13566	СТСТСТАААГГГСТ ГС	55	139 4
124664 5	N/A	N/A	13813	13828	ТТТТАТТГГГСССА АТ	18	139 5
124667 1	N/A	N/A	14007	14022	АТСТАГАСАСТСТ АТ	12	139 6
124669 7	N/A	N/A	14131	14146	ТТСТАААТТАСТС ГТ	53	139 7
124672 3	N/A	N/A	14380	14395	ГТГТАГААТТГТСТ ГТ	42	139 8
124674 9	N/A	N/A	14557	14572	ТТССГГТААГААТТ ТС	33	139 9
124677 5	N/A	N/A	15248	15263	ТАТАГСТААГТАТ АСТ	23	140 0
124680 1	N/A	N/A	15365	15380	САТТАГАТГГТАА ГГА	32	140 1
124682 7	N/A	N/A	15571	15586	АГТАААТГАТГГС АГГ	40	140 2
124685 3	N/A	N/A	16287	16302	ТАГААТАГТСТТСА ГС	70	140 3
124687 9	N/A	N/A	17135	17150	ААТАГССАТГТАГ СТА	28	140 4
124690 5	N/A	N/A	17995	18010	ТГААГТТАГТАТА ГТТ	43	140 5
124693 1	N/A	N/A	18733	18748	ССТАГТТАСАААС САС	51	140 6

124695 7	N/A	N/A	18962	18977	TGCAAGATTTACTT CC	45	140 7
124698 3	N/A	N/A	19598	19613	CTCTATAATAAGGT AA	0	140 8
124700 9	N/A	N/A	19782	19797	GATACATACCACT CTT	52	140 9
124703 5	N/A	N/A	20110	20125	CAAGACATTCTAG CCT	58	141 0
124706 1	N/A	N/A	20383	20398	GTAATCACAAGTA AGG	70	141 1
124708 7	N/A	N/A	20600	20615	AGAATACGCTGAG AGT	56	141 2

Таблица 19

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 6	22	37	3116	3131	TCAGTCCTTGTGTA GT	72	141 3
124511 2	103	118	3197	3212	TAGGAGTAGATGAT GG	15	141 4
124513 8	166	181	3260	3275	ACAATCTCCCCAGC CA	67	141 5
124516 4	243	258	3337	3352	GAACCAATATGCTC TG	61	141 6
124519 0	291	306	7580	7595	GGCACTCAGCTGCA GT	49	141 7
124521 6	328	343	7617	7632	TCTACCACATACGC AT	55	141 8

124524 2	393	408	8787	8802	TTACATCACCCACT TC	37	141 9
124526 8	424	439	8818	8833	TATACTGTCCCAGC AT	40	142 0
124529 4	456	471	8850	8865	CTTCATCCTTGGTG CT	30	142 1
124532 0	494	509	8888	8903	ATGTCCTAGGATGT TG	50	142 2
124534 6	551	566	10437	10452	GATGTGGCCATGAT TT	9	142 3
124537 2	606	621	10492	10507	AATATGGGATGAG GTA	53	142 4
124539 8	656	671	12074	12089	TTCTGATGTCAGAC CT	42	142 5
124542 4	730	745	12148	12163	TTGGTGAACCCAGT AT	31	142 6
124545 0	782	797	15663	15678	TCTTACGACTTCAT CT	34	142 7
124547 6	813	828	15694	15709	TCTTATTGGTAAGT AT	25	142 8
124550 2*	899	914	20714	20729	ACGATTTAAAATCG CT	44	142 9
124552 8*	941	956	20756	20771	GATTTTGTGGCCAA CC	91	143 0
124555 4	1006	1021	20821	20836	CGAAACTATTCATA TC	66	143 1
124558 0	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCCAAAC CA	78	143 2
124560 6	1198	1213	21013	21028	GTTTATGTAAGCAC AG	67	143 3
124563 2	1301	1316	21116	21131	TCCCTGTGTAATA AG	35	143 4
124565 8	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCTAC TT	58	143 5

124568 4	1364	1379	21179	21194	GTTCTTGTTGATAT TC	84	143 6
124571 0	1414	1429	21229	21244	GATAAAGCTGCCTG CT	42	143 7
124573 6	1491	1506	21306	21321	ACCGTTTTGGGCTA AT	78	143 8
124576 2	1547	1562	21362	21377	GACTTCAGAGTTAT AC	16	143 9
124578 8	1589	1604	21404	21419	GACTATAAAAAGG GAG	40	144 0
124581 4	1702	1717	21517	21532	GACCAAGGATATAT GA	48	144 1
124584 0	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAGCTT TA	56	144 2
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	57	38
124586 6	1798	1813	21613	21628	CTCTGGGTCCATT GT	40	144 3
124589 2	2195	2210	22010	22025	ATTAGTCTTGATGT AG	67	144 4
124591 8	2379	2394	22194	22209	AGTTTAGAAGTCAA AC	23	144 5
124594 4	N/A	N/A	3530	3545	TCTTAATTACATTC CC	64	144 6
124597 0	N/A	N/A	3751	3766	CTAAAGGTTTCTGT TG	34	144 7
124599 6	N/A	N/A	4406	4421	CATTCGAATTTCTT CA	77	144 8
124602 2	N/A	N/A	5045	5060	AGTGAATCATTCAG TA	86	144 9
124604 8	N/A	N/A	5178	5193	ACAGTTTAGATTGC AT	84	145 0
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGAG CA	82	48

124607 4	N/A	N/A	5741	5756	TGATTTAGTTGGTA GC	79	145 1
124610 0	N/A	N/A	5923	5938	GGCAAACCTTGAAT GA	61	145 2
124612 6	N/A	N/A	6207	6222	AACCATAGGACAT GGA	71	145 3
124615 2	N/A	N/A	6446	6461	GTAATTCTAAACTA GT	39	145 4
124617 8	N/A	N/A	6914	6929	CTCGGGAAGTTTAG AC	47	145 5
124620 4	N/A	N/A	7829	7844	GTGGATTACATACA AG	57	145 6
124623 0	N/A	N/A	8141	8156	ATGTAAAGTTTGTT AG	12	145 7
124625 6	N/A	N/A	8610	8625	CAAGGGAACACTG TCA	58	145 8
124628 2	N/A	N/A	8962	8977	TCCGTTATAAGTTT CA	65	145 9
124630 8	N/A	N/A	9260	9275	ACAAAATCATGGTG TG	26	146 0
124633 4	N/A	N/A	9510	9525	ATATTGAGGCACTG GA	53	146 1
124636 0	N/A	N/A	9653	9668	TAGCTAATGTATGA GG	48	146 2
124638 6	N/A	N/A	9939	9954	ACTAATGAATCATG AT	39	146 3
124641 2	N/A	N/A	10181	10196	ACTAATCTCAGTAC TC	45	146 4
124643 8	N/A	N/A	10498	10513	CTTACCAATATGGG AT	11	146 5
124646 4	N/A	N/A	11155	11170	TGGAAACATGCTTG GC	62	146 6
124649 0	N/A	N/A	11549	11564	TTCTCTTGACAATG	67	146 7
			11574	11589	GT		

124651 6	N/A	N/A	11892	11907	GTATAAATGGCAAT TC	56	146 8
124654 2	N/A	N/A	12251	12266	TATTAGTTGGCCTG CC	14	146 9
124656 8	N/A	N/A	12598	12613	TCTTATCCACACCT TC	31	147 0
124659 4	N/A	N/A	12704	12719	AAAAAATTGGTTTC GA	20	147 1
124662 0	N/A	N/A	13574	13589	CTATCAGAACAGTT CA	48	147 2
124664 6	N/A	N/A	13814	13829	TTTTTATTGGGCC AA	51	147 3
124667 2	N/A	N/A	14008	14023	AATCTAGCAACCTC TA	22	147 4
124669 8	N/A	N/A	14132	14147	TTTCTAAATTA CTC CG	54	147 5
124672 4	N/A	N/A	14382	14397	TAGTG TAGAATTGT CT	46	147 6
124675 0	N/A	N/A	14600	14615	AGAAATCTAAGAA CCC	25	147 7
124677 6	N/A	N/A	15252	15267	ATTCTATAGCTAAG TA	23	147 8
124680 2	N/A	N/A	15366	15381	GCATTAGATGGTAA GG	64	147 9
124682 8	N/A	N/A	15633	15648	CCATAATCTGTGAT TA	9	148 0
124685 4	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTCTT CA	46	148 1
124688 0	N/A	N/A	17136	17151	GAATAGCCATGTAG CT	21	148 2
124690 6	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGTATA GT	55	148 3
124693 2	N/A	N/A	18734	18749	GCCTAGTTACAAAC CA	56	148 4

124695 8	N/A	N/A	18968	18983	GACTAATGCAAGAT TT	55	148 5
124698 4	N/A	N/A	19599	19614	ACTCTATAATAAGG TA	42	148 6
124701 0	N/A	N/A	19785	19800	ACTGATACATACCA CT	52	148 7
124703 6	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCTA GC	61	148 8
124706 2	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAGT AA	30	148 9
124708 8	N/A	N/A	20601	20616	TAGAATACGCTGAG AG	47	149 0

Таблица 20

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 7	23	38	3117	3132	TTCAGTCCTTGTGT AG	45	149 1
124511 3	104	119	3198	3213	GTAGGAGTAGATG ATG	7	149 2
124513 9	167	182	3261	3276	AACAATCTCCCCA GCC	59	149 3
124516 5	244	259	3338	3353	AGAACCAATATGC TCT	38	149 4
124519 1	292	307	7581	7596	CGGCACTCAGCTG CAG	55	149 5
124521 7	329	344	7618	7633	GTCTACCACATAC GCA	66	149 6

124524 3	394	409	8788	8803	GTTACATCACCCA CTT	41	149 7
124526 9	425	440	8819	8834	ATATACTGTCCCA GCA	43	149 8
124529 5	457	472	8851	8866	TCTTCATCCTTGGT GC	48	149 9
124532 1	495	510	8889	8904	AATGTCCTAGGAT GTT	70	150 0
124534 7	552	567	10438	10453	CGATGTGGCCATG ATT	44	150 1
124537 3	607	622	10493	10508	CAATATGGGATGA GGT	62	150 2
124539 9	657	672	12075	12090	GTTCTGATGTCAG ACC	55	150 3
124542 5	731	746	12149	12164	TTTGGTGAACCCA GTA	34	150 4
124545 1	783	798	15664	15679	TTCTTACGACTTCA TC	47	150 5
124547 7	835	850	15716	15731	TACGATGGAACAA AAA	20	150 6
124550 3*	900	915	20715	20730	TACGATTTAAAAT CGC	0	150 7
124552 9*	942	957	20757	20772	TGATTTTGTGGCCA AC	72	150 8
124555 5	1007	1022	20822	20837	TCGAAACTATTCAT AT	64	150 9
124558 1	1081	1096	20896	20911	CTGCTAGTGCCAA ACC	74	151 0
124560 7	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATGTAA GC	80	151 1
124563 3	1305	1320	21120	21135	ACCTCCCTGTGTA AA	60	151 2
124565 9	1334	1349	21149	21164	AGATTGGAATGCT ACT	63	151 3

124568 5	1366	1381	21181	21196	GTGTTCTTGTTGAT AT	81	151 4
124571 1	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTGCC TGC	48	151 5
124573 7	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGGCT AA	85	151 6
124576 3	1548	1563	21363	21378	GGACTTCAGAGTT ATA	36	151 7
124578 9	1599	1614	21414	21429	TATCTTATAAGACT AT	43	151 8
124581 5	1703	1718	21518	21533	GGACCAAGGATAT ATG	56	151 9
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	67	38
124586 7	1799	1814	21614	21629	TCTCTTGGGTCCAT TG	63	152 0
124589 3	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTGATG TA	65	152 1
124591 9	N/A	N/A	3356	3371	ACCTTATTAATATC CC	71	152 2
124594 5	N/A	N/A	3532	3547	GTTCTTAATTACAT TC	64	152 3
124597 1	N/A	N/A	3753	3768	CACTAAAGGTTTCT GT	56	152 4
124599 7	N/A	N/A	4407	4422	TCATTCGAATTTCT TC	76	152 5
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	87	152 6
124604 9	N/A	N/A	5179	5194	AACAGTTTAGATT GCA	71	152 7
124607 5	N/A	N/A	5742	5757	CTGATTTAGTTGGT AG	78	152 8
124610 1	N/A	N/A	5928	5943	TTTAGGGCAAACC TTG	67	152 9

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124612 7	N/A	N/A	6208	6223	TAACCATAGGACA TGG	70	153 0
124615 3	N/A	N/A	6447	6462	AGTAATTCTAAAC TAG	31	153 1
124617 9	N/A	N/A	7101	7116	AAATTGGCCTCCT GGG	44	153 2
124620 5	N/A	N/A	7846	7861	ATAATGGGCAGAG CTG	53	153 3
124623 1	N/A	N/A	8165	8180	TTATTGTAGGGATT GA	63	153 4
124625 7	N/A	N/A	8612	8627	GCCAAGGGAACAC TGT	61	153 5
124628 3	N/A	N/A	8975	8990	GAAGTATGTGAAC TCC	56	153 6
124630 9	N/A	N/A	9312	9327	ATTACTTCTGATGT CC	65	153 7
124633 5	N/A	N/A	9511	9526	AATATTGAGGCAC TGG	54	153 8
124636 1	N/A	N/A	9656	9671	AGGTAGCTAATGT ATG	53	153 9
124638 7	N/A	N/A	9940	9955	CACTAATGAATCA TGA	25	154 0
124641 3	N/A	N/A	10182	10197	CACTAATCTCAGT ACT	48	154 1
124643 9	N/A	N/A	10501	10516	ATACTTACCAATAT GG	0	154 2
124646 5	N/A	N/A	11156	11171	ATGGAAACATGCT TGG	48	154 3
124649 1	N/A	N/A	11565	11580	CAATGGTTGATAG TTT	47	154 4
124651 7	N/A	N/A	11894	11909	GAGTATAAATGGC AAT	53	154 5
124654 3	N/A	N/A	12252	12267	CTATTAGTTGGCCT GC	32	154 6

124656 9	N/A	N/A	12600	12615	GTTCTTATCCACAC CT	57	154 7
124659 5	N/A	N/A	12705	12720	TAAAAAATTGGTT TCG	22	154 8
124662 1	N/A	N/A	13575	13590	ACTATCAGAACAG TTC	62	154 9
124664 7	N/A	N/A	13815	13830	GTTTTTATTGGGCC CA	67	155 0
124667 3	N/A	N/A	14009	14024	CAATCTAGCAACC TCT	51	155 1
124669 9	N/A	N/A	14166	14181	AGCAAGCCAACAG AGA	40	155 2
124672 5	N/A	N/A	14384	14399	CTTAGTGTAGAATT GT	56	155 3
124675 1	N/A	N/A	14614	14629	AATTATTTCTTGCG AG	16	155 4
124677 7	N/A	N/A	15253	15268	AATTCTATAGCTA AGT	9	155 5
124680 3	N/A	N/A	15367	15382	GGCATTAGATGGT AAG	62	155 6
124682 9	N/A	N/A	15634	15649	GCCATAATCTGTG ATT	0	155 7
124685 5	N/A	N/A	16290	16305	AGTTAGAATAGTC TTC	67	155 8
124688 1	N/A	N/A	17139	17154	ATTGAATAGCCAT GTA	39	155 9
124690 7	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGTA TAG	30	156 0
124693 3	N/A	N/A	18746	18761	TATATACCTGTTGC CT	55	156 1
124695 9	N/A	N/A	19388	19403	ATGAGTAGGCAAC TGA	61	156 2
124698 5	N/A	N/A	19608	19623	СТАТТАТГСАСТСТ АТ	32	156 3

124701 1	N/A	N/A	19786	19801	CACTGATACATAC CAC	64	156 4
124703 7	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGACATT CTA	72	156 5
124706 3	N/A	N/A	20387	20402	TATAGTAATCACA AGT	53	156 6
124708 9	N/A	N/A	20602	20617	TTAGAATACGCTG AGA	48	156 7

Таблица 21

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 8	24	39	3118	3133	GTTCAGTCCTTGTG TA	38	156 8
124511 4	105	120	3199	3214	AGTAGGAGTAGAT GAT	0	156 9
124514 0	168	183	3262	3277	GAACAATCTCCCC AGC	63	157 0
124516 6	245	260	3339	3354	CAGAACCAATATG CTC	56	157 1
124519 2	293	308	7582	7597	TCGGCACTCAGCTG CA	52	157 2
124521 8	330	345	7619	7634	AGTCTACCACATAC GC	65	157 3
124524 4	395	410	8789	8804	TGTTACATCACCCA CT	35	157 4
124527 0	426	441	8820	8835	GATATACTGTCCCA GC	34	157 5
124529 6	458	473	8852	8867	CTCTTCATCCTTGG TG	25	157 6

124532 2	496	511	8890	8905	AAATGTCCTAGGA TGT	36	157 7
124534 8	553	568	10439	10454	ACGATGTGGCCAT GAT	52	157 8
124537 4	608	623	N/A	N/A	ACAATATGGGATG AGG	71	157 9
124540 0	658	673	12076	12091	AGTTCTGATGTCAG AC	40	158 0
124542 6	749	764	N/A	N/A	TAATCTTGTGCTTG GA	54	158 1
124545 2	784	799	15665	15680	CTTCTTACGACTTC AT	45	158 2
124547 8	836	851	15717	15732	ATACGATGGAACA AAA	27	158 3
124550 4*	901	916	20716	20731	ATACGATTTAAAAT CG	17	158 4
124553 0*	966	981	20781	20796	GGAGCTTATTTATT CA	38	158 5
124555 6	1008	1023	20823	20838	TTCGAAACTATTCA TA	44	158 6
124558 2	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCCA AAC	67	158 7
124560 8	1250	1265	21065	21080	GTCCACCTTTAAAT GG	33	158 8
124563 4	1306	1321	21121	21136	AACCTTCCCTGTGT AA	38	158 9
124566 0	1335	1350	21150	21165	CAGATTGGAATGC TAC	74	159 0
124568 6	1367	1382	21182	21197	TGTGTTCTTGTTGA TA	69	159 1
124571 2	1416	1431	21231	21246	GAGATAAAGCTGC CTG	67	159 2
124573 8	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGGGC TA	74	159 3

124576 4	1551	1566	21366	21381	GGTGGACTTCAGA GTT	26	159 4
124579 0	1600	1615	21415	21430	GTATCTTATAAGAC TA	81	159 5
124581 6	1704	1719	21519	21534	GGGACCAAGGATA TAT	17	159 6
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	54	38
124584 2	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCTTT TC	69	159 7
124586 8	1800	1815	21615	21630	TTCTCTTGGGTCCA TT	44	159 8
124589 4	2197	2212	22012	22027	AGATTAGTCTTGAT GT	63	159 9
124592 0	N/A	N/A	N/A	N/A	CACCTTATTAATAT CC	34	160 0
124594 6	N/A	N/A	3537	3552	GCTTAGTTCCTAAT TA	28	160 1
124597 2	N/A	N/A	3754	3769	GCACTAAAGGTTTC TG	75	160 2
124599 8	N/A	N/A	4408	4423	TTCATTCGAATTC TT	71	160 3
124602 4	N/A	N/A	5051	5066	CCTTAGAGTGAATC AT	65	160 4
124605 0	N/A	N/A	5180	5195	CAACAGTTTAGATT GC	66	160 5
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	91	48
124607 6	N/A	N/A	5743	5758	ACTGATTTAGTTGG TA	55	160 6
124610 2	N/A	N/A	5929	5944	ATTTAGGGCAAAC CTT	35	160 7
124612 8	N/A	N/A	6209	6224	ATAACCATAGGAC ATG	70	160 8

124615 4	N/A	N/A	6453	6468	СТАAGTAGTAATTC TA	35	160 9
124618 0	N/A	N/A	7103	7118	AAAAATTGGCCTC CTG	41	161 0
124620 6	N/A	N/A	7847	7862	AATAATGGGCAGA GCT	43	161 1
124623 2	N/A	N/A	8166	8181	GTTATTGTAGGGAT TG	69	161 2
124625 8	N/A	N/A	8643	8658	CAAGACAGACTGT TGA	39	161 3
124628 4	N/A	N/A	8976	8991	AGAAGTATGTGAA CTC	41	161 4
124631 0	N/A	N/A	9315	9330	GTAATTACTIONTCTGA TG	41	161 5
124633 6	N/A	N/A	9512	9527	TAATATTGAGGCA CTG	33	161 6
124636 2	N/A	N/A	9659	9674	TATAGGTAGCTAAT GT	31	161 7
124638 8	N/A	N/A	9941	9956	АСТААТГААТС АТГ	7	161 8
124641 4	N/A	N/A	10183	10198	АСТААТСТСАГТ АС	6	161 9
124644 0	N/A	N/A	10502	10517	GATACTTACCAATA TG	22	162 0
124646 6	N/A	N/A	11210	11225	CTGTAGGTTTTGCT TC	27	162 1
124649 2	N/A	N/A	11567	11582	GACAATGGTTGAT AGT	67	162 2
124651 8	N/A	N/A	11925	11940	GCCAAAATCAGC CAC	11	162 3
124654 4	N/A	N/A	12253	12268	TCTATTAGTTGGCC TG	26	162 4
124657 0	N/A	N/A	12609	12624	AATTTTCGGGTTCT TA	35	162 5

124659 6	N/A	N/A	12710	12725	TCCAGTAAAAAAT TGG	12	162 6
124662 2	N/A	N/A	13577	13592	CCACTATCAGAAC AGT	31	162 7
124664 8	N/A	N/A	13841	13856	ACGAAGCCTGAAT GCC	52	162 8
124667 4	N/A	N/A	14010	14025	ACAATCTAGCAAC CTC	44	162 9
124670 0	N/A	N/A	14167	14182	TAGCAAGCCAACA GAG	21	163 0
124672 6	N/A	N/A	14390	14405	CATAGGCTTAGTGT AG	38	163 1
124675 2	N/A	N/A	14615	14630	GAATTATTTCTTGC GA	61	163 2
124677 8	N/A	N/A	15279	15294	TCAAAGCCTGTTGG AT	35	163 3
124680 4	N/A	N/A	15368	15383	AGGCATTAGATGG TAA	51	163 4
124683 0	N/A	N/A	15750	15765	TACTTACTTCTGTA GT	12	163 5
124685 6	N/A	N/A	16291	16306	TAGTTAGAATAGTC TT	23	163 6
124688 2	N/A	N/A	17143	17158	GTAAATTGAATAG CCA	55	163 7
124690 8	N/A	N/A	17999	18014	CTTATGAAGTTAGT AT	43	163 8
124693 4	N/A	N/A	18747	18762	ATATATACCTGTTG CC	28	163 9
124696 0	N/A	N/A	19389	19404	GATGAGTAGGCAA CTG	42	164 0
124698 6	N/A	N/A	19609	19624	TCTATTATGCACTC TA	55	164 1
124701 2	N/A	N/A	19815	19830	GTTCAAATTGGATG CA	68	164 2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124703 8	N/A	N/A	20124	20139	TCTGATTACAGCAT CA	48	164 3
124706 4	N/A	N/A	20388	20403	CTATAGTAATCACA AG	35	164 4
124709 0	N/A	N/A	20603	20618	TTTAGAATACGCTG AG	44	164 5

Таблица 22

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124508 9	25	40	3119	3134	GGTTCAGTCCTTGT GT	57	164 6
124511 5	106	121	3200	3215	AAGTAGGAGTAGA TGA	0	164 7
124514 1	171	186	3265	3280	TGAGAACAATCTC CCC	69	164 8
124516 7	246	261	3340	3355	ACAGAACCAATAT GCT	40	164 9
124519 3	294	309	7583	7598	TTCGGCACTCAGCT GC	41	165 0
124521 9	354	369	7643	7658	GATAGATCTCTTCT CT	0	165 1
124524 5	396	411	8790	8805	TTGTTACATCACCC AC	34	165 2
124527 1	427	442	8821	8836	GGATATACTGTCC CAG	9	165 3
124529 7	464	479	8858	8873	GGTAATCTCTTCAT CC	9	165 4
124532 3	497	512	8891	8906	AAAATGTCCTAGG ATG	0	165 5

124534 9	554	569	10440	10455	GACGATGTGGCCA TGA	42	165 6
124537 5	609	624	N/A	N/A	AACAATATGGGAT GAG	39	165 7
124540 1	659	674	12077	12092	AAGTTCTGATGTC AGA	7	165 8
124542 7	750	765	N/A	N/A	ATAATCTTGTGCTT GG	36	165 9
124545 3	785	800	15666	15681	ACTTCTTACGACTT CA	43	166 0
124547 9	837	852	15718	15733	TATACGATGGAAC AAA	4	166 1
124550 5*	902	917	20717	20732	CATACGATTTAAA ATC	13	166 2
124553 1*	967	982	20782	20797	TGGAGCTTATTTAT TC	39	166 3
124555 7	1009	1024	20824	20839	ATTCGAAACTATTC AT	24	166 4
124558 3	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCC AAA	58	166 5
124560 9	1251	1266	21066	21081	TGTCCACSTTTAAA TG	29	166 6
124563 5	1307	1322	21122	21137	AAACSTTCCCTGTG TA	34	166 7
124566 1	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAATG CTA	50	166 8
124568 7	1379	1394	21194	21209	GTGCACTCATTCTG TG	6	166 9
124571 3	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGCT GCC	49	167 0
124573 9	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTGGG CT	36	167 1
124576 5	1552	1567	21367	21382	TGGTGGACTTCAG AGT	17	167 2

124579 1	1601	1616	21416	21431	TGTATCTTATAAGA CT	45	167 3
124581 7	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGGAT ATA	20	167 4
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	48	38
124584 3	1767	1782	21582	21597	CAGTACAGTTCCTT TT	43	167 5
124586 9	1801	1816	21616	21631	CTTCTCTTGGGTCC AT	51	167 6
124589 5	2198	2213	22013	22028	AAGATTAGTCTTG ATG	25	167 7
124592 1	N/A	N/A	N/A	N/A	TCACCTTATTAATA TC	0	167 8
124594 7	N/A	N/A	3546	3561	AAAATCGCTGCTT AGT	35	167 9
124597 3	N/A	N/A	3755	3770	GGCACTAAAGGTT TCT	62	168 0
124599 9	N/A	N/A	4409	4424	GTTCATTCGAATTT CT	76	168 1
124602 5	N/A	N/A	5053	5068	AGCCTTAGAGTGA ATC	74	168 2
124605 1	N/A	N/A	5187	5202	CCCAACGCAACAG TTT	66	168 3
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	84	48
124607 7	N/A	N/A	5759	5774	AATAGGAGAGTCT TTC	47	168 4
124610 3	N/A	N/A	5930	5945	TATTTAGGGCAAA CCT	40	168 5
124612 9	N/A	N/A	6210	6225	CATAACCATAGGA CAT	41	168 6
124615 5	N/A	N/A	6454	6469	GCTAAGTAGTAAT TCT	57	168 7

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124618 1	N/A	N/A	7119	7134	GATTAGTTAACCTT TT	58	168 8
124620 7	N/A	N/A	7848	7863	TAATAATGGGCAG AGC	30	168 9
124623 3	N/A	N/A	8171	8186	ACAGAGTTATTGT AGG	58	169 0
124625 9	N/A	N/A	8670	8685	ATTGTATGAGGTCT CT	49	169 1
124628 5	N/A	N/A	8977	8992	CAGAAGTATGTGA ACT	22	169 2
124631 1	N/A	N/A	9329	9344	CTATATACATCCA AGT	6	169 3
124633 7	N/A	N/A	9513	9528	CTAATATTGAGGC ACT	51	169 4
124636 3	N/A	N/A	9661	9676	GCTATAGGTAGCT AAT	20	169 5
124638 9	N/A	N/A	9942	9957	CACACTAATGAAT CAT	30	169 6
124641 5	N/A	N/A	10185	10200	CAACACTAATCTC AGT	4	169 7
124644 1	N/A	N/A	10520	10535	ATAACATGGCTGG CAT	14	169 8
124646 7	N/A	N/A	11235	11250	CATAGACATGTGT TCA	52	169 9
124649 3	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTGA TAG	16	170 0
124651 9	N/A	N/A	11953	11968	GTATCATTGGCTT AA	29	170 1
124654 5	N/A	N/A	12254	12269	TTCTATTAGTTGGC CT	28	170 2
124657 1	N/A	N/A	12610	12625	TAATTTTCGGGTTTC TT	40	170 3
124659 7	N/A	N/A	12723	12738	GGATTAATTCCTT CC	10	170 4

124662 3	N/A	N/A	13594	13609	GATAGAGCACATG GCC	20	170 5
124664 9	N/A	N/A	13842	13857	CACGAAGCCTGAA TGC	24	170 6
124667 5	N/A	N/A	14011	14026	CACAATCTAGCAA CCT	40	170 7
124670 1	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGCCA ACA	64	170 8
124672 7	N/A	N/A	14391	14406	ACATAGGCTTAGT GTA	0	170 9
124675 3	N/A	N/A	14616	14631	CGAATTATTTCTTG CG	58	171 0
124677 9	N/A	N/A	15280	15295	CTCAAAGCCTGTT GGA	10	171 1
124680 5	N/A	N/A	15380	15395	AAAATGGTGGCGA GGC	0	171 2
124683 1*	N/A	N/A	15751	15766	GТАCTТАCTTCTGT AG	0	171 3
124685 7	N/A	N/A	16292	16307	ТТАGTTAGAATAG TCT	8	171 4
124688 3	N/A	N/A	17144	17159	AGTAAATTGAATA GCC	39	171 5
124690 9	N/A	N/A	18000	18015	GCTTATGAAGTTA GTA	67	171 6
124693 5	N/A	N/A	18798	18813	CGTAAAATTGTGT CTC	43	171 7
124696 1	N/A	N/A	19397	19412	GCATAAGAGATGA GTA	33	171 8
124698 7	N/A	N/A	19610	19625	ATCTATTATGCACT CT	24	171 9
124701 3	N/A	N/A	19819	19834	CATAGTTCAAATT GGA	39	172 0
124703 9	N/A	N/A	20138	20153	GGGAAAAGTGTG TTC	20	172 1

124706 5	N/A	N/A	20395	20410	ГТААТТГСТАТАГТ АА	33	172 2
124709 1	N/A	N/A	20604	20619	АТТТАГААТАСГС ТГА	19	172 3

Таблица 23

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124509 0	26	41	3120	3135	TGGTTCAGTCCTTG TG	50	172 4
124511 6	107	122	3201	3216	CAAGTAGGAGTAG ATG	5	172 5
124514 2	172	187	3266	3281	ATGAGAACAATCT CCC	65	172 6
124516 8	247	262	3341	3356	CACAGAACCAATA TGC	54	172 7
124519 4	295	310	7584	7599	TTTCGGCACTCAGC TG	29	172 8
124522 0	355	370	7644	7659	CGATAGATCTCTTC TC	15	172 9
124524 6	398	413	8792	8807	GATTGTTACATCAC CC	65	173 0
124527 2	428	443	8822	8837	TGGATATACTGTCC CA	24	173 1
124529 8	465	480	8859	8874	TGGTAATCTCTTCA TC	23	173 2
124532 4	500	515	8894	8909	CCAAAAATGTCCT AGG	38	173 3
124535 0	557	572	10443	10458	TGTGACGATGTGG ССА	42	173 4

124537 6	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGGGA TGA	26	173 5
124540 2	660	675	12078	12093	GAAGTTCTGATGT CAG	0	173 6
124542 8	751	766	N/A	N/A	CATAATCTTGTGCT TG	37	173 7
124545 4	786	801	15667	15682	GACTTCTTACGACT TC	38	173 8
124548 0	838	853	15719	15734	ATATACGATGGAA CAA	0	173 9
124550 6*	903	918	20718	20733	GCATACGATTTAA AAT	0	174 0
124553 2*	969	984	20784	20799	GCTGGAGCTTATTT AT	16	174 1
124555 8	1010	1025	20825	20840	GATTCGAAACTAT TCA	57	174 2
124558 4	1084	1099	20899	20914	CTGCTGCTAGTGCC AA	57	174 3
124561 0	1256	1271	21071	21086	GCTTTTGTCCACCT TT	68	174 4
124563 6	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCCTGT GT	17	174 5
124566 2	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGGAAT GCT	46	174 6
124568 8	1380	1395	21195	21210	TGTGCACTCATTCT GT	18	174 7
124571 4	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAGC TGC	54	174 8
124574 0	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTTTGG GC	45	174 9
124576 6	1553	1568	21368	21383	TTGGTGGACTTCA GAG	8	175 0
124579 2	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATAAG AC	0	175 1

124581 8	1706	1721	21521	21536	CTGGGACCAAGGA TAT	32	175 2
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	50	38
124584 4	1768	1783	21583	21598	CCAGTACAGTTCCT TT	66	175 3
124587 0	1802	1817	21617	21632	TCTTCTCTTGGGTC CA	59	175 4
124589 6	2199	2214	22014	22029	CAAGATTAGTCTT GAT	27	175 5
124592 2	N/A	N/A	3357	3372	TACCTTATTAATAT CC	54	175 6
124594 8	N/A	N/A	3547	3562	AAAAATCGCTGCT TAG	25	175 7
124597 4	N/A	N/A	3834	3849	GACTACGGACTGG CAA	60	175 8
124600 0	N/A	N/A	4414	4429	AGAAAGTTCATTC GAA	61	175 9
124602 6	N/A	N/A	5057	5072	TTACAGCCTTAGA GTG	21	176 0
124605 2	N/A	N/A	5200	5215	TTTGAACCGTATTC CC	69	176 1
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	77	48
124607 8	N/A	N/A	5760	5775	GAATAGGAGAGTC TTT	58	176 2
124610 4	N/A	N/A	5955	5970	ATTGAGATGACAG TGG	70	176 3
124613 0	N/A	N/A	6211	6226	CCATAACCATAGG ACA	63	176 4
124615 6	N/A	N/A	6455	6470	TGCTAAGTAGTAA TTC	32	176 5
124618 2	N/A	N/A	7121	7136	AAGATTAGTTAAC CTT	24	176 6

124620 8	N/A	N/A	7851	7866	CAATAATAATGGG CAG	43	176 7
124623 4	N/A	N/A	8205	8220	GAGTCATAATTTG CTT	57	176 8
124626 0	N/A	N/A	8672	8687	CTATTGTATGAGGT CT	42	176 9
124628 6	N/A	N/A	8978	8993	CCAGAAGTATGTG AAC	8	177 0
124631 2	N/A	N/A	9330	9345	CSTATATACATCCA AG	53	177 1
124633 8	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAGG CAC	19	177 2
124636 4	N/A	N/A	9662	9677	AGCTATAGGTAGC TAA	0	177 3
124639 0	N/A	N/A	9943	9958	CCACACTAATGAA TCA	43	177 4
124641 6	N/A	N/A	10202	10217	TATGGTAAGCCCC ATG	30	177 5
124644 2	N/A	N/A	10522	10537	ATATAACATGGCT GGC	29	177 6
124646 8	N/A	N/A	11236	11251	ACATAGACATGTG TTC	35	177 7
124649 4	N/A	N/A	11590	11605	CTCAATAACTGAG TTA	4	177 8
124652 0	N/A	N/A	11962	11977	GAGAAGGCCGGTAT CAT	48	177 9
124654 6	N/A	N/A	12255	12270	СТТСТАТТАГТТГГ СС	11	178 0
124657 2	N/A	N/A	12611	12626	ТТААТТТТССГГГТТ СТ	31	178 1
124659 8	N/A	N/A	12724	12739	AGGATTAATTCCT TC	19	178 2
124662 4	N/A	N/A	13595	13610	GGATAGAGCACAT GGC	33	178 3

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124665 0	N/A	N/A	13845	13860	GTACACGAAGCCT GAA	42	178 4
124667 6	N/A	N/A	14012	14027	TCACAATCTAGCA ACC	4	178 5
124670 2	N/A	N/A	14171	14186	TGAATAGCAAGCC AAC	4	178 6
124672 8	N/A	N/A	14393	14408	AAACATAGGCTTA GTG	16	178 7
124675 4	N/A	N/A	14724	14739	AATACCCTTGGTG GAG	16	178 8
124678 0	N/A	N/A	15312	15327	TAATCATGGGACA GGA	15	178 9
124680 6	N/A	N/A	15381	15396	CAAAATGGTGGCG AGG	10	179 0
124683 2	N/A	N/A	15771	15786	GTATTTGGGTGTTC TG	36	179 1
124685 8	N/A	N/A	16293	16308	TTTAGTTAGAATA GTC	15	179 2
124688 4	N/A	N/A	17227	17242	GTACAAATTTATG CCA	45	179 3
124691 0	N/A	N/A	18001	18016	GGCTTATGAAGTT AGT	59	179 4
124693 6	N/A	N/A	18812	18827	TAATTGCATCTGCT CG	46	179 5
124696 2	N/A	N/A	19398	19413	TGCATAAGAGATG AGT	19	179 6
124698 8	N/A	N/A	19611	19626	TATCTATTATGCAC TC	48	179 7
124701 4	N/A	N/A	19820	19835	TCATAGTTCAAATT GG	47	179 8
124704 0	N/A	N/A	20172	20187	CAATTATGAATCT GCA	25	179 9
124706 6	N/A	N/A	20396	20411	AGTAATTGCTATA GTA	48	180 0

124709 2	N/A	N/A	20605	20620	CATTTAGAATACG CTG	25	180 1
-------------	-----	-----	-------	-------	----------------------	----	----------

Таблица 24

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124509 1	27	42	3121	3136	CTGGTTCAGTCCTT GT	63	180 2
124511 7	108	123	3202	3217	CCAAGTAGGAGTA GAT	19	180 3
124514 3	175	190	3269	3284	GTAATGAGAACAA TCT	48	180 4
124516 9	248	263	3342	3357	CCACAGAACCAAT ATG	49	180 5
124519 5	296	311	7585	7600	TTTTCGGCACTCAG CT	13	180 6
124522 1	356	371	7645	7660	GCGATAGATCTCT TCT	24	180 7
124524 7	399	414	8793	8808	CGATTGTTACATC ACC	47	180 8
124527 3	429	444	8823	8838	CTGGATATACTGT CCC	20	180 9
124529 9	469	484	8863	8878	GTCTTGGTAATCTC TT	37	181 0
124532 5	511	526	N/A	N/A	GCTTTTGTGATCCAA AA	43	181 1
124535 1	558	573	10444	10459	CTGTGACGATGTG GCC	28	181 2
124537 7	611	626	N/A	N/A	GGAACAATATGGG ATG	36	181 3

124540 3	665	680	12083	12098	GGCCTGAAGTTCT GAT	0	181 4
124542 9	752	767	N/A	N/A	CCATAATCTTGTGC TT	32	181 5
124545 5	787	802	15668	15683	AGACTTCTTACGA CTT	41	181 6
124548 1	839	854	15720	15735	GATATACGATGGA ACA	46	181 7
124550 7*	904	919	20719	20734	TGCATACGATTTA AAA	18	181 8
124553 3*	970	985	20785	20800	GGCTGGAGCTTAT TTA	57	181 9
124555 9	1011	1026	20826	20841	TGATTCGAAACTA TTC	29	182 0
124558 5	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGTG CCA	47	182 1
124561 1	1257	1272	21072	21087	AGCTTTTGTCCACC TT	57	182 2
124563 7	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTCCCT GT	22	182 3
124566 3	1338	1353	21153	21168	CTACAGATTGGAA TGC	52	182 4
124568 9	1381	1396	21196	21211	CTGTGCACTCATTC TG	51	182 5
124571 5	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATAAAG CTG	76	182 6
124574 1	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTTTG GG	56	182 7
124576 7	1554	1569	21369	21384	TTTGGTGGACTTCA GA	16	182 8
124579 3	1613	1628	21428	21443	CACCTTTCATAATG TA	59	182 9
124581 9	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCAAGG ATA	30	183 0

124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTTT CC	50	38
124584 5	1769	1784	21584	21599	GCCAGTACAGTTC CTT	61	183 1
124587 1	2174	2189	21989	22004	GTCGGATTATTTTT TC	61	183 2
124589 7	2200	2215	22015	22030	ACAAGATTAGTCT TGA	45	183 3
124592 3	N/A	N/A	3368	3383	GATGTATACATTA CCT	67	183 4
124594 9	N/A	N/A	3549	3564	ATAAAAATCGCTG CTT	11	183 5
124597 5	N/A	N/A	3877	3892	ATCATATGCTAAG TGC	73	183 6
124600 1	N/A	N/A	4415	4430	CAGAAAGTTCATT CGA	67	183 7
124602 7	N/A	N/A	5061	5076	TACATTACAGCCTT AG	75	183 8
124605 3	N/A	N/A	5204	5219	GTTTTTTGAACCGT AT	71	183 9
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	74	48
124607 9	N/A	N/A	5761	5776	AGAATAGGAGAGT CTT	64	184 0
124610 5	N/A	N/A	5957	5972	GTATTGAGATGAC AGT	68	184 1
124613 1	N/A	N/A	6212	6227	CCCATAACCATAG GAC	47	184 2
124615 7	N/A	N/A	6464	6479	GCAGTAAAGTGCT AAG	83	184 3
124618 3	N/A	N/A	7122	7137	GAAGATTAGTTAA CCT	13	184 4
124620 9	N/A	N/A	7938	7953	CATATCCCTGATG AT	14	184 5

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124623 5	N/A	N/A	8238	8253	ААСТАСАТГАСТ GGG	27	184 6
124626 1	N/A	N/A	8674	8689	ТТСТАТТГАТГАГ GT	0	184 7
124628 7	N/A	N/A	8980	8995	GTCCAGAAGTATG TGA	9	184 8
124631 3	N/A	N/A	9331	9346	ТСТАТАТАСАТСТ AA	45	184 9
124633 9	N/A	N/A	9515	9530	САСТААТТГАГ GCA	31	185 0
124636 5	N/A	N/A	9663	9678	САГСТАТАГГАТ СТА	0	185 1
124639 1	N/A	N/A	9966	9981	ТАТГАТААГСТА GAG	75	185 2
124641 7	N/A	N/A	10203	10218	ГАТГАТААГСТ САТ	36	185 3
124644 3	N/A	N/A	10523	10538	ТАТАТАСАТГГА ТГГ	8	185 4
124646 9	N/A	N/A	11238	11253	ТГАСАТАГАСАТ ТГТ	42	185 5
124649 5	N/A	N/A	11621	11636	СТГАГАГАСТСТ СТС	48	185 6
124652 1	N/A	N/A	11963	11978	ТГАГААГГАГАТА ТСА	20	185 7
124654 7	N/A	N/A	12337	12352	ССТААТТГАТТТТ СС	25	185 8
124657 3	N/A	N/A	12612	12627	СТААТТТТГАГГАТ ТС	37	185 9
124659 9	N/A	N/A	12725	12740	ТАГГАТААТТСТ СТТ	0	186 0
124662 5	N/A	N/A	13601	13616	ААТАСАГГАТАГА GCA	0	186 1
124665 1	N/A	N/A	13859	13874	ТАГГАААГСТСАТ GGT	27	186 2

124667 7	N/A	N/A	14018	14033	GGAAATTCACAAT CTA	22	186 3
124670 3	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCAAGC CAA	31	186 4
124672 9	N/A	N/A	14394	14409	TAAACATAGGCTT AGT	34	186 5
124675 5	N/A	N/A	14726	14741	TAAATACCCTTGG TGG	7	186 6
124678 1	N/A	N/A	15313	15328	TTAATCATGGGAC AGG	27	186 7
124680 7	N/A	N/A	15382	15397	TCAAAATGGTGGC GAG	31	186 8
124683 3	N/A	N/A	15772	15787	AGTATTTGGGTGTT CT	17	186 9
124685 9	N/A	N/A	16327	16342	TCACTATATTGCAT TC	35	187 0
124688 5	N/A	N/A	17239	17254	AGGGAATGTTATG TAC	49	187 1
124691 1	N/A	N/A	18012	18027	AAAAGGCCCAAGG CTT	30	187 2
124693 7	N/A	N/A	18813	18828	GTAATTGCATCTG CTC	51	187 3
124696 3	N/A	N/A	19399	19414	ATGCATAAGAGAT GAG	30	187 4
124698 9	N/A	N/A	19649	19664	STATGCAAGCCTT CAC	19	187 5
124701 5	N/A	N/A	19827	19842	GTAATATTCATAG TTC	49	187 6
124704 1	N/A	N/A	20173	20188	CCAATTATGAATC TGC	61	187 7
124706 7	N/A	N/A	20397	20412	TAGTAATTGCTAT AGT	7	187 8
124709 3	N/A	N/A	20606	20621	TCATTTAGAATAC GCT	20	187 9

Таблица 25

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17B13 (% подавления)	SEQ ID NO
124509 2	31	46	3125	3140	CCTTCTGGTTCAGT CC	72	188 0
124511 8	109	124	3203	3218	TCCAAGTAGGAGT AGA	24	188 1
124514 4	176	191	3270	3285	AGTAATGAGAACA ATC	45	188 2
124517 0	249	264	3343	3358	CCCACAGAACCAA TAT	16	188 3
124519 6	297	312	7586	7601	GTTTTCGGCACTCA GC	51	188 4
124522 2	357	372	7646	7661	AGCGATAGATCTC TTC	31	188 5
124524 8	400	415	8794	8809	ACGATTGTTACATC AC	53	188 6
124527 4	430	445	8824	8839	GCTGGATATACTG TCC	36	188 7
124530 0	471	486	8865	8880	ATGTCTTGGTAATC TC	23	188 8
124532 6	513	528	N/A	N/A	GTGCTTTTGTGATC CA	62	188 9
124535 2	559	574	10445	10460	ACTGTGACGATGT GGC	40	189 0
124537 8	612	627	N/A	N/A	TGGAACAATATGG GAT	46	189 1

124540 4	667	682	12085	12100	AAGGCCTGAAGTT CTG	5	189 2
124543 0	755	770	N/A	N/A	AGGCCATAATCTT GTG	33	189 3
124545 6	788	803	15669	15684	CAGACTTCTTACG ACT	33	189 4
124548 2	840	855	15721	15736	TGATATACGATGG AAC	13	189 5
124550 8*	905	920	20720	20735	CTGCATACGATTTA AA	32	189 6
124553 4*	971	986	20786	20801	TGGCTGGAGCTTA TTT	87	189 7
124556 0	1012	1027	20827	20842	TTGATTCGAAACT ATT	55	189 8
124558 6	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGT GCC	67	189 9
124561 2	1258	1273	21073	21088	TAGCTTTTGTCCAC CT	60	190 0
124563 8	1312	1327	21127	21142	GTCTTAAACCTTCC CT	63	190 1
124566 4	1339	1354	21154	21169	GCTACAGATTGGA ATG	47	190 2
124569 0	1383	1398	21198	21213	AGCTGTGCACTCA TTC	57	190 3
124571 6	1421	1436	21236	21251	AGGTTGAGATAAA GCT	74	190 4
124574 2	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTTTT GG	55	190 5
124576 8	1556	1571	21371	21386	CTTTTGGTGGACTT CA	10	190 6
124579 4	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCATAA TG	45	190 7
124582 0	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCAAG GAT	51	190 8

124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCCTTT CC	55	38
124584 6	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGTT CCT	58	190 9
124587 2	2175	2190	21990	22005	AGTCGGATTATTTT TT	42	191 0
124589 8	2201	2216	22016	22031	AACAAGATTAGTC TTG	40	191 1
124592 4	N/A	N/A	3401	3416	CATATCTTACTCTG TG	47	191 2
124595 0	N/A	N/A	3550	3565	CATAAAAATCGCT GCT	45	191 3
124597 6	N/A	N/A	3882	3897	CGTTTATCATATGC TA	88	191 4
124600 2	N/A	N/A	4416	4431	CCAGAAAGTTCAT TCG	81	191 5
124602 8	N/A	N/A	5062	5077	TTACATTACAGCCT TA	67	191 6
124605 4	N/A	N/A	5218	5233	TTAAACTCCAATGT GT	36	191 7
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	82	48
124608 0	N/A	N/A	5800	5815	CTCAAATAGCCTTT TG	64	191 8
124610 6	N/A	N/A	5979	5994	CCTGAAAAGCCCT ATT	0	191 9
124613 2	N/A	N/A	6222	6237	ACCAAAGTTGCC ATA	46	192 0
124615 8	N/A	N/A	6465	6480	GGCAGTAAAGTGC TAA	62	192 1
124618 4	N/A	N/A	7123	7138	TGAAGATTAGTTA ACC	21	192 2
124621 0	N/A	N/A	7941	7956	ATCCATATTCCTG AT	26	192 3

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124623 6	N/A	N/A	8239	8254	ТААСТАСАТГАСС ТГГ	37	192 4
124626 2	N/A	N/A	8688	8703	ГАТГАГАГТСТТТ СТТ	26	192 5
124628 8	N/A	N/A	9000	9015	АААГАТСТГГССА ГТТ	3	192 6
124631 4	N/A	N/A	9332	9347	АТСТТАТАСАТС СА	76	192 7
124634 0	N/A	N/A	9516	9531	АСАСТААТАТГА ГГС	68	192 8
124636 6	N/A	N/A	9712	9727	ГААСАТАСАТТГТ ТГС	58	192 9
124639 2	N/A	N/A	9972	9987	ГТТГАГАТГАТГА АГС	53	193 0
124641 8	N/A	N/A	10209	10224	ТТАТТГГАТАТГГА АГ	14	193 1
124644 4	N/A	N/A	10728	10743	ГТААТТГГСТСТТГ АГ	44	193 2
124647 0	N/A	N/A	11239	11254	АТГАСАТАГАСАТ ГТГ	23	193 3
124649 6	N/A	N/A	11652	11667	СТАСААААСТГГТ АТС	0	193 4
124652 2	N/A	N/A	11982	11997	АССААТСТСТСАГС ТТТ	11	193 5
124654 8	N/A	N/A	12353	12368	ГАТСАТТСТСТГА ГТ	35	193 6
124657 4	N/A	N/A	12613	12628	ГСТТААТТТТСГГГ ТТ	36	193 7
124660 0	N/A	N/A	12726	12741	ТТАГГАТТААТТСС СТ	14	193 8
124662 6	N/A	N/A	13603	13618	АСААТАСАГАТА ГАГ	23	193 9
124665 2	N/A	N/A	13860	13875	ТТАГГАААГСТСА ТГГ	26	194 0

124667 8	N/A	N/A	14026	14041	CTTACTAAGGAAA TTC	19	194 1
124670 4	N/A	N/A	14174	14189	CCTTGAATAGCAA GCC	61	194 2
124673 0	N/A	N/A	14395	14410	ATAAACATAGGCT TAG	41	194 3
124675 6	N/A	N/A	14728	14743	TCTAAATACCCTTG GT	26	194 4
124678 2	N/A	N/A	15314	15329	ATTAATCATGGGA CAG	20	194 5
124680 8	N/A	N/A	15383	15398	ATCAAAAATGGTGG CGA	20	194 6
124683 4	N/A	N/A	15773	15788	TAGTATTTGGGTGT TC	27	194 7
124686 0	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACCTCCAG CAG	31	194 8
124688 6	N/A	N/A	17675	17690	CAAAACSTTTGTTG CC	14	194 9
124691 2	N/A	N/A	18015	18030	TCAAAAAGGCCCA AGG	46	195 0
124693 8	N/A	N/A	18814	18829	AGTAATTGCATCT GCT	42	195 1
124696 4	N/A	N/A	19404	19419	CAGGAATGCATAA GAG	33	195 2
124699 0	N/A	N/A	19662	19677	ACCAGAATCCATT CTA	60	195 3
124701 6	N/A	N/A	19860	19875	AATCAATCTGTCTG AA	34	195 4
124704 2	N/A	N/A	20174	20189	CCCAATTATGAAT CTG	62	195 5
124706 8	N/A	N/A	20398	20413	ATAGTAATTGCTAT AG	36	195 6
124709 4	N/A	N/A	20607	20622	GTCATTTAGAATA CGC	46	195 7

Таблица 26

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	HSD17 B13 (% подавления)	SEQ ID NO
1245093	58	73	3152	3167	ATGTTTCATGGCTTT GC	73	1958
1245119	110	125	3204	3219	CTCCAAGTAGGAG TAG	5	1959
1245145	180	195	3274	3289	CTCCAGTAATGAG AAC	40	1960
1245171	250	265	3344	3359	TCCCACAGAACCA ATA	24	1961
1245197	298	313	7587	7602	AGTTTTTCGGCACTC AG	16	1962
1245223	358	373	7647	7662	GAGCGATAGATCT CTT	0	1963
1245249	401	416	8795	8810	CACGATTGTTACAT CA	37	1964
1245275	431	446	8825	8840	GGCTGGATATACT GTC	18	1965
1245301	472	487	8866	8881	AATGTCTTGGTAAT CT	20	1966
1245327	514	529	N/A	N/A	AGTGCTTTTGTGAT CC	25	1967
1245353	560	575	10446	10461	CACTGTGACGATG TGG	10	1968
1245379	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATATG GGA	38	1969
1245405	669	684	12087	12102	CCAAGGCCTGAAG TTC	20	1970

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124543 1	758	773	N/A	N/A	TACAGGCCATAAT CTT	16	197 1
124545 7	789	804	15670	15685	TCAGACTTCTTACG AC	36	197 2
124548 3	841	856	15722	15737	TTGATATACGATG GAA	38	197 3
124550 9*	906	921	20721	20736	TCTGCATACGATTT AA	44	197 4
124553 5*	972	987	20787	20802	CTGGCTGGAGCTT ATT	82	197 5
124556 1	1013	1028	20828	20843	ATTGATTCGAAACT AT	22	197 6
124558 7	1087	1102	20902	20917	TGACTGCTGCTAGT GC	50	197 7
124561 3	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGTCCA CC	63	197 8
124563 9	1313	1328	21128	21143	AGTCTTAAACCTTC CC	77	197 9
124566 5	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATTGG AAT	23	198 0
124569 1	1384	1399	21199	21214	TAGCTGTGCACTCA TT	40	198 1
124571 7	1422	1437	21237	21252	CAGGTTGAGATAA AGC	49	198 2
124574 3	1498	1513	21313	21328	GAGTTGCACCGTTT TG	48	198 3
124576 9	1557	1572	21372	21387	ACTTTTGGTGGACT TC	0	198 4
124579 5	1616	1631	21431	21446	GGTCACSTTTCATA AT	57	198 5
124582 1	1709	1724	21524	21539	TCTCTGGGACCAA GGA	56	198 6
124584 1	1765	1780	21580	21595	GTACAGTTCSTTTT CC	44	38

124584 7	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTACAGT TCC	52	198 7
124587 3	2176	2191	21991	22006	GAGTCGGATTATTT TT	44	198 8
124589 9	2204	2219	22019	22034	CAAAACAAGATTA GTC	18	198 9
124592 5	N/A	N/A	3403	3418	TACATATCTTACTC TG	40	199 0
124595 1	N/A	N/A	3551	3566	TCATAAAAATCGC TGC	26	199 1
124597 7	N/A	N/A	3902	3917	GTTTATCATGTGCC AC	83	199 2
124600 3	N/A	N/A	4434	4449	GTA AATTCTTGCTA TC	40	199 3
124602 9	N/A	N/A	5063	5078	GTTACATTACAGCC TT	71	199 4
124605 5	N/A	N/A	5221	5236	AGCTTAAACTCCA ATG	40	199 5
124606 5	N/A	N/A	5659	5674	ATAAGTTACCAGA GCA	80	48
124608 1	N/A	N/A	5816	5831	TCAAAGTCAGTAT CCC	79	199 6
124610 7	N/A	N/A	5983	5998	GATACCTGAAAAG CCC	49	199 7
124613 3	N/A	N/A	6223	6238	TACCAA AACTTGCCC AT	33	199 8
124615 9	N/A	N/A	6473	6488	ATGTAATAGGCAG TAA	33	199 9
124618 5	N/A	N/A	7481	7496	ACAATTAACATTC GGC	77	200 0
124621 1	N/A	N/A	7950	7965	TAGGAAGTGATCC ATA	30	200 1
124623 7	N/A	N/A	8240	8255	ATAACTACATGAC CTG	29	200 2

124626 3	N/A	N/A	8693	8708	CCAAAGATGAGAG TCT	19	200 3
124628 9	N/A	N/A	9001	9016	CAAAGATCTGGCC AGT	1	200 4
124631 5	N/A	N/A	9346	9361	CAAAAGTGTCTC GAT	5	200 5
124634 1	N/A	N/A	9517	9532	TACACTAATATTGA GG	30	200 6
124636 7	N/A	N/A	9713	9728	TGAACATACATTGT TG	29	200 7
124639 3	N/A	N/A	9976	9991	GACAGTTGAGTAG TGT	46	200 8
124641 9	N/A	N/A	10210	10225	TTTATTGGTATGGT AA	25	200 9
124644 5	N/A	N/A	10729	10744	TGTAATTGGCTCTT GA	0	201 0
124647 1	N/A	N/A	11248	11263	ACCAAGGCCATGA CAT	17	201 1
124649 7	N/A	N/A	11653	11668	TCTACAAAACCTGG TAT	9	201 2
124652 3	N/A	N/A	11983	11998	AACCAATCCTCAG CTT	0	201 3
124654 9	N/A	N/A	12411	12426	GATCAAATGTATG TGC	25	201 4
124657 5	N/A	N/A	12614	12629	GGCTTAATTTTCGG GT	17	201 5
124660 1	N/A	N/A	12727	12742	TTTAGGATTAATTC CC	16	201 6
124662 7	N/A	N/A	13604	13619	GACAATACAGGAT AGA	43	201 7
124665 3	N/A	N/A	13861	13876	CTTAGGAAAGCTC ATG	0	201 8
124667 9	N/A	N/A	14027	14042	ССТТАСТААААА АТТ	28	201 9

124670 5	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTTCT CC	62	202 0
124673 1	N/A	N/A	14397	14412	TCATAAACATAGG CTT	58	202 1
124675 7	N/A	N/A	14729	14744	CTCTAAATACCCTT GG	7	202 2
124678 3	N/A	N/A	15315	15330	GATTAATCATGGG ACA	9	202 3
124680 9	N/A	N/A	15384	15399	TATCAAAATGGTG GCG	18	202 4
124683 5	N/A	N/A	15774	15789	TTAGTATTTGGGTG TT	29	202 5
124686 1	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAACCTT CC	82	202 6
124688 7	N/A	N/A	17766	17781	GCATATTCATTTGG CC	6	202 7
124691 3	N/A	N/A	18018	18033	GTTTCAAAAAGGC CCA	39	202 8
124693 9	N/A	N/A	18815	18830	TAGTAATTGCATCT GC	51	202 9
124696 5	N/A	N/A	19436	19451	TGGAGGAAAGCTT CAA	10	203 0
124699 1	N/A	N/A	19675	19690	ACCAAGAGACACC ACC	41	203 1
124701 7	N/A	N/A	19889	19904	CTTACGACAGGTC ATC	39	203 2
124704 3	N/A	N/A	20185	20200	TTAGAAGTCAGCC CAA	37	203 3
124706 9	N/A	N/A	20400	20415	STATAGTAATTGCT AT	0	203 4
124709 5	N/A	N/A	20608	20623	GGTCATTTAGAAT ACG	39	203 5

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

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

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

Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого модифицированного олигонуклеотида рассчитывали с использованием линейной регрессии на линейно-логарифмическом графике по данным в Excel, и ее значения также представлены в приведенных ниже таблицах.

Таблица 27

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках HepaRG

№ ION	% подавления					IC ₅₀ (мкМ)
	6 нМ	32 нМ	160 нМ	800 нМ	4000 нМ	
1245651	0	6	24	57	82	0,6
1245927	0	19	55	80	90	0,2
1245930	0	0	30	77	86	0,4
1245957	8	8	49	77	87	0,2
1245984	12	14	62	78	90	0,1
1246065	0	10	46	65	89	0,3
1246066	0	13	35	58	76	0,5

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

Таблица 28

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

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

5

Пример 3. Антисмысловое подавление человеческого HSD17B13 в клетках НераRG с помощью сEt-гэпмеров

Синтезировали дополнительные модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте HSD17B13, и тестировали их эффект в отношении 10 уровней РНК HSD17B13 *in vitro*. Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в

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

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

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

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

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

5

Таблица 29

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

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

134015 8	N/A	N/A	6440	6455	СТАААСТАGТGGТААТ	23	2043
134017 0	N/A	N/A	9657	9672	ТАGGТАGCTAATGTAT	34	2044
134019 4	N/A	N/A	11077	11092	ТААТТАСААССТGGТТ	52	2045
134020 1	N/A	N/A	14279	14294	GТААAGGCTGGGTGAG	41	2046
134020 4	N/A	N/A	12202	12217	ТСАТАССАСАТАСССА	41	2047
134020 9	N/A	N/A	18520	18535	СТТАGТАССАAGАСАС	60	2048
134023 1	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAATAAT	42	2049
134023 9	N/A	N/A	19912	19927	TGCATCTTAAGATACC	81	2050
134024 7	N/A	N/A	16286	16301	AGAATAGTCTTCAGCA	80	2051
134025 6	N/A	N/A	19532	19547	GGCTAAAATGGTCATC	75	2052
134027 6	N/A	N/A	19394	19409	ТАAGAGATGAGTAGGC	46	2053
134027 8	N/A	N/A	15250	15265	ТСАТАGCTAAGTATA	0	2054
134027 9	N/A	N/A	17802	17817	ТАТТСТТАTGTCATCC	75	2055
134029 0	809	824	15690	15705	АТТGGТАAGTATТССА	50	2056
134030 5	1177	1192	20992	21007	ТТТАAGAGGCATGAAA	40	2057
134030 8	N/A	N/A	20111	20126	ТСАAGАСАТТСТАGСС	79	2058
134033 0	N/A	N/A	12476	12491	СТАGАТАСТСААТТТА	30	2059

134036 0	N/A	N/A	12800	12815	GGCTGTAAGAGTCAGT	88	2060
134036 8	N/A	N/A	13827	13842	CCTACCAAGAGGGTTT	34	2061
134038 0	N/A	N/A	12005	12020	ATTGTTAGCTAAGGGA	22	2062
134039 0	N/A	N/A	14175	14190	GCCTTGAATAGCAAGC	32	2063
134040 5	N/A	N/A	13598	13613	ACAGGATAGAGCACAT	44	2064
134041 2	N/A	N/A	14914	14929	ACATTAGCAAGCTAAG	52	2065
134042 3	N/A	N/A	9538	9553	ATCCAGATCTGCCCTA	39	2066
134042 7	N/A	N/A	8535	8550	TTGCAAGTTTATCAGT	66	2067
134043 2	N/A	N/A	4225	4240	GTTTCAACTAAACATG	65	2068
134043 8	N/A	N/A	3479	3494	GGACCAGGGAATTTAT	55	2069
134043 9	1255	1270	21070	21085	CTTTTGTCCACSTTTA	76	2070
134044 8	N/A	N/A	5672	5687	GTCAGTAGAGAGCATA	85	2071
134045 3	N/A	N/A	6084	6099	TTTCACCTCAGGTGAC	52	2072
134045 9	N/A	N/A	5083	5098	CTCGCCTAAAGGAGAT	56	2073
134046 5	N/A	N/A	5895	5910	TCSTTTGTATTTTCGCT	68	2074
134047 9	N/A	N/A	6785	6800	CCTCCTTATTTGTTAG	41	2075
134049 1	N/A	N/A	3699	3714	TTTCAGATCCCGTTCT	45	2076

134052 5	N/A	N/A	9965	9980	AGTGTAAGCTGAGAGT	71	2077
134054 2	N/A	N/A	5186	5201	CCAACGCAACAGTTTA	77	2078
134054 6	N/A	N/A	5647	5662	AGCATTCATCAGATGT	83	2079
134055 6	N/A	N/A	5268	5283	TTGCAAAATGTGATGC	75	2080
134056 3	N/A	N/A	3990	4005	GTGTTTACAAGTAAGA	79	2081
134056 7	N/A	N/A	6260	6275	AGATGGGCAAGGCCAC	59	2082
134057 6	N/A	N/A	11499	11514	CTGGAGAAGAGTTTAC	38	2083
134058 0	N/A	N/A	8641	8656	AGACAGACTGTTGAGC	74	2084
134059 7	N/A	N/A	18036	18051	CATAGTTTATATGGAT	56	2085
134060 1	N/A	N/A	18138	18153	TGTTATCTCAAGTCAG	81	2086
134061 3	N/A	N/A	5832	5847	ATGTTAGGACCCAGTC	60	2087
134066 1	N/A	N/A	9201	9216	TACACTGACAACCCTT	56	2088
134066 5	N/A	N/A	14601	14616	GAGAAATCTAAGAACC	42	2089
134066 7	N/A	N/A	9936	9951	AATGAATCATGATTGA	33	2090
134066 9	N/A	N/A	10000	10015	TGAAATCTTGTGTAAC	43	2091
134068 4	N/A	N/A	8125	8140	AGTGCTTAGTTCATTG	84	2092
134068 5	N/A	N/A	16385	16400	CAATCCCAACCAAACT	49	2093

134068 9	N/A	N/A	3600	3615	CTTGGAAGGAGACTGG	60	2094
134069 7	N/A	N/A	4661	4676	CCGCCCTTAAGTCATT	53	2095
134070 4	N/A	N/A	6329	6344	ACTTTCATAGGGAGAC	80	2096
134070 5	74	89	3168	3183	AAGGATTTCTAGGATG	71	2097
134072 2	N/A	N/A	5737	5752	TTAGTTGGTAGCTTGC	72	2098
134076 7	N/A	N/A	9441	9456	TCCCACAAAАСТААСС	24	2099
134077 3	N/A	N/A	9773	9788	TAGAACTCCCAACCCA	44	2100
134077 6	N/A	N/A	6732	6747	TTACCCCTGGCTTTTC	26	2101
134078 5	N/A	N/A	7781	7796	АСТААСТТСАГТТАГСА	79	2102
134079 2	N/A	N/A	9115	9130	GACAGACCAAGTAGCT	39	2103
134081 2	N/A	N/A	10264	10279	СТТССААГСАТТССАТ	57	2104
134081 3	N/A	N/A	7526	7541	ССGААААААГТGGAG G	31	2105
134083 6	N/A	N/A	18694	18709	AAGACTTTGAGACTCT	62	2106
134085 0	N/A	N/A	8744	8759	САСТТТСАСТGGGTGT	7	2107
134085 2	1424	1439	21239	21254	TCCAGGTTGAGATAAA	70	2108
134087 2	1614	1629	21429	21444	ТСАССТТТСАТААТGT	63	2109
134087 8	N/A	N/A	12627	12642	TTGTТААГСАГАТGGC	84	2110

134088 9	N/A	N/A	6597	6612	СТАСТТТCAAACСТTG	57	2111
134090 3	N/A	N/A	20390	20405	TGCTATAGTAATCACA	65	2112

Таблица 30

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сЕт-гэпмеров 3-10-3, нацеливающихся на SEQ ID

5

NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGTCA	84	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTTCAGT	89	1526
134007 8	N/A	N/A	16295	16310	ССТТТАGTTAGAATAG	37	2113
134009 4	N/A	N/A	19547	19562	АТТGТТТАGCTGATAG	61	2114
134011 3	N/A	N/A	12667	12682	TGTTAACCTGCAGCAG	39	2115
134012 2	N/A	N/A	14192	14207	TGATTGAGTTCTCCAC	48	2116
134012 6	N/A	N/A	19779	19794	АСАТАССАСТСТТСТС	35	2117
134013 0	N/A	N/A	17954	17969	ТТАGAAACTGCTCCTC	48	2118
134014 6	N/A	N/A	8132	8147	ТТGТТАGAGTGCTTAG	76	2119

134014 9	N/A	N/A	11545	11560	CTTGACAATGGTTGCC	58	2120
134015 2	N/A	N/A	10138	10153	ATAGATCCTTTTTTGG	6	2121
134015 4	N/A	N/A	6284	6299	ACATTCTTCAGGTGTT	88	2122
134015 6	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAGAAG	13	2123
134017 9	N/A	N/A	14315	14330	TAAGATGTCCAGGCAT	17	2124
134019 7	N/A	N/A	10554	10569	GAAGTGTAATGCTCCC	71	2125
134022 0	N/A	N/A	14611	14626	TATTTCTTGCGAGAAA	30	2126
134024 1	N/A	N/A	16220	16235	TTTATAGACTGGGTAG	59	2127
134025 5	1783	1798	21598	21613	TTTCTTATGTAATAGC	76	2128
134026 0	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGGGACC	76	2129
134027 7	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTAAGATA	57	2130
134029 1	N/A	N/A	18540	18555	GAAACTCACTTCCTAC	56	2131
134029 7	N/A	N/A	14917	14932	AATACATTAGCAAGCT	45	2132
134030 4	697	712	12115	12130	AGACATGAGGTTTTGA	59	2133
134031 0	N/A	N/A	13638	13653	GACAATGTGCAGCTCT	67	2134
134032 1	N/A	N/A	6606	6621	TAAAGCAGGCTACTTT	9	2135
134032 3	N/A	N/A	19396	19411	CATAAGAGATGAGTAG	44	2136

134034 2	N/A	N/A	5279	5294	GAGCTAGACAATTGCA	73	2137
134035 0	N/A	N/A	9716	9731	TAGTGAACATACATTG	23	2138
134036 1	N/A	N/A	5935	5950	GCTGCTATTTAGGGCA	53	2139
134036 4	N/A	N/A	5678	5693	TTCTAGGTCAGTAGAG	58	2140
134036 9	1433	1448	21248	21263	TAAAATATGTCCAGGT	75	2141
134038 5	N/A	N/A	4389	4404	AGACCAAAAAGATGG C	80	2142
134039 5	N/A	N/A	11794	11809	AACTCTATTGATTGGC	72	2143
134041 6	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTGACTAA	9	2144
134041 9	N/A	N/A	12410	12425	ATCAAATGTATGTGCT	73	2145
134044 3	N/A	N/A	11117	11132	CTACAGAGGAGTTTGC	27	2146
134044 5	N/A	N/A	5847	5862	ACTCCCCAACATGGA	48	2147
134045 8	N/A	N/A	7834	7849	GCTGAGTGGATTACAT	44	2148
134046 9	N/A	N/A	6456	6471	GTGCTAAGTAGTAATT	58	2149
134047 6	815	830	15696	15711	TTTCTTATTGGTAAGT	44	2150
134051 2	N/A	N/A	6736	6751	GAGATTACCCCTGGCT	72	2151
134052 2	N/A	N/A	6915	6930	ACTCGGGAAGTTTAGA	26	2152
134053 3	N/A	N/A	9456	9471	GTTGATATTTCCATCT	55	2153

134054 3	N/A	N/A	20115	20130	AGCATCAAGACATTCT	79	2154
134054 9	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAAGCTGAG	88	2155
134055 2	N/A	N/A	12802	12817	CAGGCTGTAAGAGTCA	56	2156
134055 5	N/A	N/A	5158	5173	GCCAAACTGCTACTGT	73	2157
134055 8	N/A	N/A	15423	15438	ATATCCAGTAGGTGTG	55	2158
134060 6	N/A	N/A	18046	18061	CAAGTTTGTTTCATAGT	78	2159
134061 4	1311	1326	21126	21141	TCTTAAACCTTCCCTG	21	2160
134065 1	N/A	N/A	9344	9359	AAAGTGTCCCTCGATCC	36	2161
134067 1	N/A	N/A	10293	10308	TGAGAGAACTTATACA	32	2162
134067 3	N/A	N/A	5191	5206	TATCCCAACGCAACA	62	2163
134067 4	N/A	N/A	4663	4678	ACCCGCCCTTAAGTCA	48	2164
134067 9	N/A	N/A	5758	5773	ATAGGAGAGTCTTTCA	77	2165
134068 1	N/A	N/A	8547	8562	GCACATCATGTTTTGC	44	2166
134068 3	N/A	N/A	9947	9962	TACACCACACTAATGA	26	2167
134069 6	N/A	N/A	8656	8671	CTCAGAGTTCAGGCAA	67	2168
134071 3	N/A	N/A	6191	6206	GACAGAGCAATTTACT	55	2169
134073 4	N/A	N/A	8964	8979	ACTCCGTTATAAGTTT	42	2170

134074 7	218	233	3312	3327	AAATTCATAAGTAGTC	39	2171
134075 7	N/A	N/A	18143	18158	CCTTATGTTATCTCAA	67	2172
134076 1	N/A	N/A	4068	4083	CCTTACCAGAATTTAC	63	2173
134076 2	N/A	N/A	5651	5666	CCAGAGCATTCATCAG	83	2174
134076 8	N/A	N/A	9210	9225	GAAAAGATGTACACTG	56	2175
134077 0	N/A	N/A	3505	3520	CTAACCTGACACATAT	18	2176
134077 1	1179	1194	20994	21009	TTTTTAAGAGGCATGA	60	2177
134077 5	N/A	N/A	9593	9608	AAGAGCTGGTAAAGGT	47	2178
134079 8	N/A	N/A	3619	3634	GACTTGCCTCATTTAG	69	2179
134080 2	N/A	N/A	9793	9808	CSTATGCAAATTCATA	34	2180
134080 3	N/A	N/A	6333	6348	AAGGACTTTCATAGGG	71	2181
134082 4	N/A	N/A	20421	20436	CAGTAAAATTATGCCT	38	2182
134083 1	N/A	N/A	3702	3717	AATTTTCAGATCCCGT	74	2183
134083 3	N/A	N/A	9117	9132	AAGACAGACCAAGTA G	16	2184
134083 7	N/A	N/A	13955	13970	ACCTCTAAGTTAGCCC	28	2185
134084 5	N/A	N/A	18697	18712	CAAAAGACTTTGAGAC	22	2186
134086 3	N/A	N/A	20598	20613	AATACGCTGAGAGTTA	48	2187

134087 4	N/A	N/A	7528	7543	TTCCGAAAAAAGTGGA	13	2188
134089 1	N/A	N/A	16895	16910	CGTCAAATAGGGCTGG	53	2189

Таблица 31

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

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

1340230	N/A	N/A	18658	18673	TATTCTCCAACCTCAGG	54	2207
1340235	N/A	N/A	18145	18160	CTCCTTATGTTATCTC	57	2208
1340245	N/A	N/A	15446	15461	TGTTATCAGAACTTA	44	2209
1340270	N/A	N/A	7550	7565	GCTGTAATTAGGAAGA	24	2210
1340274	N/A	N/A	10584	10599	AGAACCAGGACTCTCC	67	2211
1340275	219	234	3313	3328	CAAATTCATAAGTAGT	76	2212
1340284	1467	1482	21282	21297	AAGAGGCTAGGGAAAT	66	2213
1340292	N/A	N/A	19417	19432	GACAACCTGATGTCCAG	12	2214
1340312	N/A	N/A	20423	20438	GACAGTAAAATTATGC	57	2215
1340314	N/A	N/A	18075	18090	TTGTACCCTGTTCTCA	64	2216
1340320	N/A	N/A	14318	14333	AATTAAGATGTCCAGG	13	2217
1340324	N/A	N/A	9950	9965	TTCTACACCACACTAA	12	2218
1340329	1181	1196	20996	21011	AGTTTTTAAGAGGCAT	75	2219
1340337	N/A	N/A	13659	13674	TCACAAAGTCCCTGAC	11	2220
1340353	N/A	N/A	7125	7140	CATGAAGATTAGTTAA	11	2221
1340355	N/A	N/A	8657	8672	TCTCAGAGTTCAGGCA	54	2222
1340356	N/A	N/A	5680	5695	GTTTCTAGGTCAGTAG	73	2223
1340366	N/A	N/A	6457	6472	AGTGCTAAGTAGTAAT	71	2224
1340367	N/A	N/A	5870	5885	TAAACCCTGGAGCAGC	66	2225
1340370	N/A	N/A	5159	5174	AGCCAAACTGCTACTG	78	2226
1340426	N/A	N/A	9597	9612	TGTGAAGAGCTGGTAA	41	2227
1340472	N/A	N/A	6335	6350	AGAAGGACTTTCATAG	46	2228
1340475	N/A	N/A	8136	8151	AAGTTTGTTAGAGTGC	74	2229
1340484	N/A	N/A	12709	12724	CCAGTAAAAAATTGGT	23	2230
1340503	N/A	N/A	14613	14628	ATTATTTCTTGCGAGA	60	2231
1340514	N/A	N/A	9345	9360	AAAAGTGTCCCTCGATC	17	2232
1340515	N/A	N/A	5762	5777	AAGAATAGGAGAGTCT	70	2233
1340539	N/A	N/A	3721	3736	GACTTTTGTTTGTAGC	74	2234
1340560	N/A	N/A	6285	6300	TACATTCTTCAGGTGT	61	2235
1340577	N/A	N/A	5280	5295	TGAGCTAGACAATTGC	78	2236
1340603	699	714	12117	12132	AGAGACATGAGGTTTT	77	2237
1340604	N/A	N/A	20195	20210	ATTGCAGTTATTAGAA	42	2238
1340617	N/A	N/A	3516	3531	CCTTCATCTAACTAAC	30	2239

1340636	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTAAGAGT	21	2240
1340647	N/A	N/A	5195	5210	ACCGTATTCCCAACGC	90	2241
1340659	N/A	N/A	8965	8980	AACTCCGTTATAAGTT	11	2242
1340664	N/A	N/A	3676	3691	CCCCTAAGTTATTATC	33	2243
1340690	N/A	N/A	9726	9741	TGTGAGAGGATAGTGA	50	2244
1340724	N/A	N/A	4862	4877	AACTGAAACGATCCTC	52	2245
1340725	N/A	N/A	9466	9481	GGCAGTTGAAGTTGAT	46	2246
1340727	N/A	N/A	8589	8604	GTGGGATAAACTGTTC	52	2247
1340746	N/A	N/A	19564	19579	TAGCTATTGTCCTTGA	63	2248
1340781	N/A	N/A	13956	13971	TACCTCTAAGTTAGCC	28	2249
1340789	N/A	N/A	14193	14208	GTGATTGAGTTCTCCA	80	2250
1340790	N/A	N/A	9118	9133	CAAGACAGACCAAGTA	27	2251
1340830	N/A	N/A	7835	7850	AGCTGAGTGGATTACA	29	2252
1340834	N/A	N/A	6203	6218	ATAGGACATGGAGACA	82	2253
1340835	N/A	N/A	5653	5668	TACCAGAGCATTCATC	55	2254
1340838	N/A	N/A	10294	10309	TTGAGAGAACTTATAC	21	2255
1340839	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTTAAGAT	43	2256
1340841	N/A	N/A	4069	4084	GCCTTACCAGAATTTA	75	2257
1340864	N/A	N/A	9796	9811	AATCCTATGCAAATTC	42	2258
1340865	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTCTGGGA	62	2259
1340870	N/A	N/A	4402	4417	CGAATTTCTTCAAAGA	55	2260
1340875	N/A	N/A	5974	5989	AAAGCCCTATTCTTCG	65	2261
1340876	N/A	N/A	6626	6641	TGTACAGTAGGCAGTT	75	2262
1340883	N/A	N/A	9224	9239	CAAGTGACAGCATTGA	48	2263
1340884	N/A	N/A	6738	6753	ATGAGATTACCCCTGG	62	2264
1340885	N/A	N/A	10184	10199	AACAСТААТСТСАГТА	15	2265
1340892	N/A	N/A	14918	14933	ТААТАСАТТАГСААГС	33	2266

Таблица 32

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTA AGTCA	59	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	78	152 6
134007 5	N/A	N/A	13957	13972	CTACCTCTAAGT TAGC	6	226 7
134007 7	1468	1483	21283	21298	GAAGAGGCTAG GGAAA	44	226 8
134009 3	N/A	N/A	18744	18759	TATACCTGTTGC CTAG	11	226 9
134010 8	N/A	N/A	10848	10863	CATATGGTGTAC ACTG	15	227 0
134012 9	N/A	N/A	16904	16919	GTCAAAAACCG TCAAA	39	227 1
134014 4	254	269	3348	3363	AATATCCCACAG AACC	60	227 2
134015 1	N/A	N/A	11796	11811	ATAACTCTATTG ATTG	39	227 3
134015 7	N/A	N/A	9147	9162	TGCCAAGCTTTG TGTC	38	227 4
134016 3	N/A	N/A	14617	14632	CCGAATTATTTT TTGC	60	227 5
134016 6	N/A	N/A	4412	4427	AAAGTTCATTCG AATT	63	227 6
134016 8	N/A	N/A	18086	18101	ACCAATGCAGTT TGTA	75	227 7
134016 9	N/A	N/A	6460	6475	TAAAGTGCTAA GTAGT	50	227 8
134017 1	N/A	N/A	11553	11568	GTTTTTCTCTTG ACAA	59	227 9

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

134017 6	N/A	N/A	16117	16132	GCTCTATTGGGC CAGG	47	228 0
134018 1	N/A	N/A	18176	18191	CGCGAGATGAT GTTGC	53	228 1
134021 1	N/A	N/A	18661	18676	TACTATTCTCCA ACTC	47	228 2
134022 6	1182	1197	20997	21012	AAGTTTTTAAGA GGCA	77	228 3
134023 3	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCACCT TGAC	39	228 4
134026 8	N/A	N/A	16224	16239	TCTTTTTATAGA CTGG	82	228 5
134027 3	N/A	N/A	11237	11252	GACATAGACAT GTGTT	26	228 6
134028 3	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTC TGGG	40	228 7
134028 6	N/A	N/A	19846	19861	AACCTATGTGTG CACC	73	228 8
134032 7	N/A	N/A	12418	12433	TAACGGTGATCA AATG	17	228 9
134033 2	N/A	N/A	10295	10310	TTTGAGAGAACT TATA	0	229 0
134033 4	N/A	N/A	8973	8988	AGTATGTGAACT CCGT	81	229 1
134033 5	N/A	N/A	5654	5669	TTACCAGAGCAT TCAT	50	229 2
134035 2	N/A	N/A	9970	9985	TGAGTAGTGTA GCTG	62	229 3
134037 5	N/A	N/A	19444	19459	TGGGATAGTGG AGGAA	13	229 4
134037 7	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTT CTCA	46	229 5
134038 6	N/A	N/A	14919	14934	ATAATACATTAG CAAG	7	229 6

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

134038 7	N/A	N/A	5873	5888	GGCTAAACCCTG GAGC	36	229 7
134038 8	N/A	N/A	8164	8179	TATTGTAGGGAT TGAA	40	229 8
134039 7	N/A	N/A	3741	3756	CTGTTGCAAGTT CTTC	85	229 9
134039 8	N/A	N/A	13688	13703	TTTACTCACTTC TGGT	30	230 0
134041 5	N/A	N/A	12815	12830	CACATAGCTAAC TCAG	42	230 1
134043 0	N/A	N/A	5197	5212	GAACCGTATTCC CAAC	72	230 2
134043 3	N/A	N/A	9467	9482	AGGCAGTTGAA GTTGA	47	230 3
134044 6	N/A	N/A	15491	15506	TTAATGCCACCC TACC	19	230 4
134045 0	N/A	N/A	5712	5727	GATTGCACAAA CCACA	73	230 5
134045 1	N/A	N/A	6301	6316	CTAGGAGATAT AACAT	40	230 6
134045 2	N/A	N/A	5978	5993	CTGAAAAGCCCT ATTC	11	230 7
134045 4	N/A	N/A	7680	7695	AATTTGTGAACC TGCA	20	230 8
134046 8	N/A	N/A	20197	20212	ACATTGCAGTTA TTAG	42	230 9
134047 1	N/A	N/A	14385	14400	GCTTAGTGTAGA ATTG	16	231 0
134047 8	N/A	N/A	6740	6755	CAATGAGATTAC CCCT	16	231 1
134048 9	N/A	N/A	6388	6403	GATGATTCTGAC TCAT	55	231 2
134049 8	N/A	N/A	20470	20485	TCATTAGGAAA AGTGT	16	231 3

134052 1	N/A	N/A	8593	8608	AAAGGTGGGAT AAACT	33	231 4
134053 4	N/A	N/A	10187	10202	GCCAACAСТААТ СТСА	40	231 5
134054 5	N/A	N/A	20117	20132	ACAGCATCAAG ACATT	53	231 6
134054 7	N/A	N/A	4864	4879	TGAACTGAAAC GATCC	58	231 7
134055 4	N/A	N/A	9225	9240	ACAAGTGACAG CATTG	44	231 8
134056 6	700	715	12118	12133	CAGAGACATGA GGTTT	61	231 9
134057 4	N/A	N/A	9599	9614	TATGTGAAGAG CTGGT	63	232 0
134057 8	N/A	N/A	3678	3693	ATCCCCTAAGTT ATTA	13	232 1
134058 5	N/A	N/A	5782	5797	GGATTGCAGAA GAGTA	76	232 2
134061 0	N/A	N/A	20629	20644	TGACAACAGAG TTCTG	11	232 3
134062 8	N/A	N/A	19585	19600	TAAACTAAAGT ACTTG	1	232 4
134063 1	N/A	N/A	4071	4086	TGGCCTTACCAG AATT	46	232 5
134063 4	N/A	N/A	7127	7142	GACATGAAGAT TAGTT	3	232 6
134063 8	N/A	N/A	9727	9742	CTGTGAGAGGA TAGTG	33	232 7
134064 5	1352	1367	21167	21182	ATTCTGTGGCAT GGCT	69	232 8
134066 8	2242	2257	22057	22072	CCATGCAAAAG CATTC	72	232 9
134070 1	N/A	N/A	3544	3559	AATCGCTGCTTA GTTC	41	233 0

134074 0	N/A	N/A	19999	20014	CAGTTTTCTCA TGAT	65	233 1
134077 7	N/A	N/A	14195	14210	ATGTGATTGAGT TCTC	36	233 2
134078 3	N/A	N/A	9915	9930	CTATCTCCCTAT TTGT	15	233 3
134082 1	N/A	N/A	7942	7957	GATCCATATTCC CTGA	74	233 4
134082 2	N/A	N/A	5281	5296	CTGAGCTAGAC AATTG	56	233 5
134083 2	N/A	N/A	8668	8683	TGTATGAGGTCT CTCA	66	233 6
134087 3	N/A	N/A	6221	6236	CCAAACTTGCCC ATAA	45	233 7
134087 9	N/A	N/A	5161	5176	AGAGCCAAACT GCTAC	55	233 8
134089 4	N/A	N/A	9372	9387	TAGAACACTTGC CTCA	31	233 9
134089 5	N/A	N/A	9953	9968	GAGTTCTACACC ACAC	76	234 0
134090 1	N/A	N/A	16332	16347	CTACTTCACTAT ATTG	33	234 1
134090 2	N/A	N/A	6628	6643	GCTGTACAGTAG GCAG	66	234 2
134091 0	N/A	N/A	12722	12737	GATTAATTCCT TCCA	30	234 3

Таблица 33

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

Номер соедин ения	SEQ ID NO: 1, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп- сайт	SEQ ID NO: 2, стартов ый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп- сайт	Последовательность (5'-3')	% подавле ния	SE Q ID NO
-------------------------	----------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTA AGTCA	85	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	79	152 6
134010 0	N/A	N/A	19467	19482	CTGGAAGGAGG ATTCA	39	234 4
134011 7	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGAT CAAAT	34	234 5
134011 9	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTA AGCT	52	234 6
134012 3	N/A	N/A	9602	9617	ACATATGTGAA GAGCT	66	234 7
134012 7	1185	1200	21000	21015	CAGAAGTTTTTA AGAG	30	234 8
134013 5	N/A	N/A	19847	19862	GAACCTATGTGT GCAC	53	234 9
134014 5	N/A	N/A	6391	6406	CTTGATGATTCT GACT	57	235 0
134018 9	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTCA TTAG	52	235 1
134019 0	N/A	N/A	14921	14936	CTATAATACATT AGCA	3	235 2
134019 3	N/A	N/A	14618	14633	CCCGAATTATTT CTTG	34	235 3
134019 6	N/A	N/A	16225	16240	CTCTTTTTATAG ACTG	63	235 4
134020 5	N/A	N/A	19586	19601	GTAAACTAAAG TACTT	0	235 5
134021 2	N/A	N/A	10930	10945	ATAAGGCCGAT TCATG	38	235 6
134021 8	N/A	N/A	20001	20016	ATCAGTTTTCT CATG	48	235 7
134022 8	N/A	N/A	20361	20376	CTAAATTATTGC CTGA	39	235 8

134022 9*	N/A	N/A	20685	20700	GAAGAAACCTG TACAA	85	235 9
134023 4	N/A	N/A	16337	16352	ATTAАCTACTTC ACTA	14	236 0
134023 8	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATT GTGAA	35	236 1
134024 4	N/A	N/A	16968	16983	CCAATATATACT GACA	68	236 2
134024 6	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTAA GTТА	3	236 3
134025 8	N/A	N/A	11570	11585	CTTGACAATGGT TGAT	54	236 4
134026 6	N/A	N/A	18748	18763	AATATATACCTG TTGC	38	236 5
134027 1	N/A	N/A	17990	18005	TTAGTATAGTTA TCTT	37	236 6
134030 9	N/A	N/A	14196	14211	TATGTGATTGAG TTCT	28	236 7
134031 1	N/A	N/A	18178	18193	CTCGCGAGATG ATGTT	40	236 8
134033 9	N/A	N/A	6467	6482	TAGGCAGTAAA GTGCT	48	236 9
134034 5	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAAT GCAG	44	237 0
134034 8	N/A	N/A	5283	5298	AACTGAGCTAG ACAAT	44	237 1
134034 9	N/A	N/A	6225	6240	TGTACCAAАCTT GCCC	53	237 2
134035 4	N/A	N/A	9148	9163	ATGCCAAGCTTT GTGT	50	237 3
134035 7	N/A	N/A	3375	3390	GTTGGAAGATG TATAC	53	237 4
134040 2	N/A	N/A	9958	9973	GCTGAGAGTTCT ACAC	45	237 5

134040 6	N/A	N/A	8594	8609	TAAAGGTGGGA TAAAC	0	237 6
134042 8	N/A	N/A	9921	9936	AATTCACATCT CCCT	10	237 7
134044 0	1360	1375	21175	21190	TTGTTGATATTC TGTG	52	237 8
134044 9	N/A	N/A	5198	5213	TGAACCGTATTC CCAA	76	237 9
134046 6	N/A	N/A	6638	6653	TTGGTTGGAGGC TGTA	60	238 0
134049 2	N/A	N/A	15497	15512	GCTGCATTAATG CCAC	46	238 1
134050 1	N/A	N/A	6742	6757	TGCAATGAGATT ACCC	54	238 2
134050 4	N/A	N/A	12500	12515	CAGAAATTCAC CTTGA	28	238 3
134050 5	N/A	N/A	6302	6317	TCTAGGAGATAT AACA	48	238 4
134050 6	N/A	N/A	12758	12773	GAGAATTGTTTA GTTC	47	238 5
134054 8	N/A	N/A	5715	5730	CCAGATTGCAC AAACC	72	238 6
134055 3	N/A	N/A	10188	10203	TGCCAACACTA ATCTC	30	238 7
134057 1	N/A	N/A	9498	9513	TGGAAGATTAA TCATA	12	238 8
134058 2	2243	2258	22058	22073	TCCATGCAAAA GCATT	62	238 9
134062 6	N/A	N/A	5657	5672	AAGTTACCAGA GCATT	70	239 0
134065 3	N/A	N/A	5984	5999	GGATACCTGAA AAGCC	68	239 1
134065 5	701	716	12119	12134	GCAGAGACATG AGGTT	55	239 2

134065 7	N/A	N/A	4076	4091	TTTCATGGCCTT ACCA	52	239 3
134067 8	N/A	N/A	7130	7145	TTGGACATGAA GATTA	18	239 4
134069 2	N/A	N/A	3756	3771	AGGCACTAAAG GTTTC	61	239 5
134069 3	N/A	N/A	4476	4491	GGACAAATGCC TGAGA	52	239 6
134069 5	N/A	N/A	13689	13704	GTTTACTCACTT CTGG	29	239 7
134071 6	N/A	N/A	8168	8183	GAGTTATTGTAG GGAT	69	239 8
134072 3	N/A	N/A	8669	8684	TTGTATGAGGTC TCTC	50	239 9
134075 0	N/A	N/A	7682	7697	GAAATTTGTGA ACCTG	32	240 0
134075 9	N/A	N/A	9755	9770	CTACCTCCAAAT TCCC	27	240 1
134076 3	N/A	N/A	7947	7962	GAAGTGATCCA TATTC	44	240 2
134078 6	N/A	N/A	12890	12905	TCTTTAGTCAAC AGTA	68	240 3
134078 8	N/A	N/A	18667	18682	CTGGGATACTAT TCTC	57	240 4
134080 0	N/A	N/A	14388	14403	TAGGCTTAGTGT AGAA	38	240 5
134080 5	N/A	N/A	9319	9334	CCAAGTAATTAC TTCT	68	240 6
134080 7	1471	1486	21286	21301	AAGGAAGAGGC TAGGG	57	240 7
134080 8	N/A	N/A	5804	5819	TCCCCTCAAATA GCCT	60	240 8
134082 3	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCAA GACA	46	240 9

134084 2	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCT ATTG	0	241 0
134084 6	N/A	N/A	8981	8996	TGTCCAGAAGT ATGTG	0	241 1
134085 7	N/A	N/A	5162	5177	AAGAGCCAAAC TGCTA	63	241 2
134085 9	N/A	N/A	3568	3583	TCAACCTGCACA CCAT	72	241 3
134089 3	N/A	N/A	5876	5891	GTAGGCTAAAC CCTGG	62	241 4
134089 6	N/A	N/A	11290	11305	ATGTTTTGATCC AGGG	46	241 5
134089 8	1720	1735	21535	21550	TTGTCTAAACAT CTCT	60	241 6
134089 9	N/A	N/A	3679	3694	CATCCCCTAAGT TATT	24	241 7
134090 4	N/A	N/A	9381	9396	CCATGGATCTAG AACA	15	241 8
134090 5	N/A	N/A	10345	10360	CGTTAGGTTTCC AAAT	0	241 9
134090 8	N/A	N/A	5048	5063	TAGAGTGAATC ATTCA	75	242 0

Таблица 34

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	88	121

1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	86	152 6
1340080	N/A	N/A	10970	10985	TAATCTTGAGGCA GGA	17	242 1
1340088	N/A	N/A	12420	12435	GGTAACGGTGAT CAAA	51	242 2
1340111	N/A	N/A	9519	9534	TCTACACTAATAT TGA	21	242 3
1340121	N/A	N/A	14619	14634	CCCCGAATTATTT CTT	35	242 4
1340132	N/A	N/A	16379	16394	CAACCAAACCTCC AGC	72	242 5
1340133	N/A	N/A	12502	12517	TGCAGAAATTCA CCTT	54	242 6
1340160	N/A	N/A	8675	8690	CTTCTATTGTATG AGG	40	242 7
1340175	N/A	N/A	11866	11881	TCTTACATGATTA AGC	35	242 8
1340198	N/A	N/A	15019	15034	TAAAATAGGGTG CAGT	58	242 9
1340199	N/A	N/A	20120	20135	ATTACAGCATCA AGAC	63	243 0
1340200	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGAG TTC	34	243 1
1340222	734	749	12152	12167	ATTTTTGGTGAAC CCA	8	243 2
1340243	N/A	N/A	13690	13705	CGTTTACTCACTT CTG	21	243 3
1340259	N/A	N/A	16126	16141	ATAATAATAGCTC TAT	1	243 4
1340261	1197	1212	21012	21027	TTTATGTAAGCAC AGA	70	243 5
1340264	2247	2262	22062	22077	ATAGTCCATGCA AAAG	43	243 6

1340269	1371	1386	21186	21201	ATTCTGTGTTCTT GTT	67	243 7
1340280	N/A	N/A	17993	18008	AAGTTAGTATAGT TAT	20	243 8
1340303	N/A	N/A	17014	17029	TAGCAATTTAGCA AGA	54	243 9
1340307	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGGT TGA	75	244 0
1340318	N/A	N/A	19607	19622	TATTATGCACTCT ATA	9	244 1
1340338	N/A	N/A	18672	18687	TTTTACTGGGATA CTA	27	244 2
1340347	N/A	N/A	9924	9939	TTGAATTCACAT CTC	45	244 3
1340358	N/A	N/A	5199	5214	TTGAACCGTATTC CCA	76	244 4
1340363	N/A	N/A	9975	9990	ACAGTTGAGTAG TGTA	72	244 5
1340396	N/A	N/A	20002	20017	AATCAGTTTTCT CAT	53	244 6
1340400	N/A	N/A	20483	20498	TTCATAGTGGACT TCA	51	244 7
1340418	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAGGT AAAG	54	244 8
1340425	N/A	N/A	6747	6762	CTAGTTGCAATGA GAT	65	244 9
1340431	N/A	N/A	10199	10214	GGTAAGCCCCAT GCCA	38	245 0
1340437	N/A	N/A	11307	11322	CACAAGCACACT GTAA	2	245 1
1340455	N/A	N/A	5716	5731	GCCAGATTGCAC AAAC	60	245 2
1340462	N/A	N/A	16262	16277	GCAGAGACAGTA GATT	63	245 3

1340470	N/A	N/A	6228	6243	TTATGTACCAAAC TTG	53	245 4
1340493	N/A	N/A	5985	6000	AGGATACCTGAA AAGC	81	245 5
1340508	N/A	N/A	14392	14407	AACATAGGCTTA GTGT	18	245 6
1340510	N/A	N/A	4103	4118	ATCCTGTAAACAC TTC	79	245 7
1340513	N/A	N/A	7949	7964	AGGAAGTGATCC ATAT	60	245 8
1340518	N/A	N/A	9004	9019	AGGCAAAGATCT GGCC	7	245 9
1340519	N/A	N/A	9386	9401	GCACCCCATGGA TCTA	35	246 0
1340524	1544	1559	21359	21374	TTCAGAGTTATAC AGA	66	246 1
1340527	N/A	N/A	3680	3695	CCATCCCCTAAGT TAT	14	246 2
1340544	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATTG ATT	47	246 3
1340561	N/A	N/A	3782	3797	GAACTGTGTTGCT TGT	77	246 4
1340570	N/A	N/A	19887	19902	TACGACAGGTCA TCTT	58	246 5
1340572	N/A	N/A	6426	6441	ATGGTAAACTGT ATGC	78	246 6
1340575	N/A	N/A	9606	9621	ATTCACATATGTG AAG	0	246 7
1340588	N/A	N/A	4481	4496	TTTTTGGACAAAT GCC	50	246 8
1340609	N/A	N/A	7683	7698	AGAAATTTGTGA ACCT	39	246 9
1340620	N/A	N/A	18963	18978	ATGCAAGATTTAC TTC	38	247 0

1340640	N/A	N/A	5049	5064	TTAGAGTGAATC ATTC	69	247 1
1340642	N/A	N/A	6308	6323	TGCTACTCTAGGA GAT	60	247 2
1340648	N/A	N/A	5809	5824	CAGTATCCCCTCA AAT	53	247 3
1340650	1722	1737	21537	21552	AATTGTCTAAACA TCT	62	247 4
1340670	N/A	N/A	8170	8185	CAGAGTTATTGTA GGG	83	247 5
1340680	N/A	N/A	5169	5184	ATTGCATAAGAG CCAA	67	247 6
1340687	519	534	10405	10420	GAAGAAGTGCTT TTGT	50	247 7
1340691	N/A	N/A	9757	9772	AGCTACCTCCAA ATTC	0	247 8
1340700	N/A	N/A	14077	14092	AACAACCCAGCC TCGG	20	247 9
1340711	N/A	N/A	9959	9974	AGCTGAGAGTTCT ACA	67	248 0
1340717	N/A	N/A	3569	3584	ATCAACCTGCAC ACCA	63	248 1
1340742	N/A	N/A	19472	19487	TATAACTGGAAG GAGG	44	248 2
1340744	N/A	N/A	12780	12795	TCAAATGAGGCG GCAC	46	248 3
1340749	N/A	N/A	6710	6725	GGAATGCTCATAT TAA	19	248 4
1340753	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAATG CCA	15	248 5
1340756	N/A	N/A	5284	5299	ТААСТГАСТАГ АСАА	53	248 6
1340765	N/A	N/A	9152	9167	GTACATGCCAAG CTTT	61	248 7

1340778	N/A	N/A	6468	6483	ATAGGCAGTAAA GTGC	56	248 8
1340828	N/A	N/A	8600	8615	CTGTCATAAAGGT GGG	59	248 9
1340840	N/A	N/A	9320	9335	TCCAAGTAATTAC TTC	72	249 0
1340843	N/A	N/A	18505	18520	СТААТТТАГТСАА СТТ	40	249 1
1340848	N/A	N/A	5658	5673	ТААГТТАССАГА GCAT	77	249 2
1340861	N/A	N/A	3429	3444	GATGGTAAGTCA AATA	85	249 3
1340871	N/A	N/A	7426	7441	TTGGCCGAGGAG GGCG	3	249 4
1340909	N/A	N/A	13548	13563	TCTAAAGGGCTG CTCT	33	249 5
1340913	N/A	N/A	5883	5898	CGCTACTGTAGGC TAA	68	249 6
1340916	N/A	N/A	18094	18109	ATTGATACACCA ATGC	66	249 7

Таблица 35

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO

1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	84	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	81	152 6
1340081	1028	104 3	20843	2085 8	ATAAAGCTTTGCA GCA	54	249 8
1340090	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAGTT CTA	64	249 9
1340106	N/A	N/A	19473	1948 8	CTATAACTGGAAG GAG	43	250 0
1340110	N/A	N/A	17228	1724 3	TGTACAAATTTAT GCC	67	250 1
1340114	565	580	10451	1046 6	GAAGCCACTGTGA CGA	58	250 2
1340118	N/A	N/A	9608	9623	CAATTCACATATG TGA	11	250 3
1340128	N/A	N/A	14461	1447 6	AGGTATGTCATAC TTC	5	250 4
1340143	N/A	N/A	15021	1503 6	GATAAAATAGGGT GCA	52	250 5
1340150	N/A	N/A	15501	1551 6	ATTTGCTGCATTA TG	20	250 6
1340165	N/A	N/A	14198	1421 3	ATTATGTGATTGA GTT	46	250 7
1340177	N/A	N/A	3682	3697	GCCCATCCCCTAA GTT	33	250 8
1340185	N/A	N/A	14621	1463 6	TGCCCCGAATTATT TC	3	250 9
1340191	N/A	N/A	19890	1990 5	GCTTACGACAGGT CAT	73	251 0
1340195	N/A	N/A	16127	1614 2	CATAATAATAGCT CTA	41	251 1
1340210	N/A	N/A	18969	1898 4	TGACTAATGCAAG ATT	45	251 2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

1340223	N/A	N/A	13729	1374 4	TTAAGTACTGTGA GAC	35	251 3
1340254	N/A	N/A	13563	1357 8	GTTCAACTGAACC TCT	55	251 4
1340265	N/A	N/A	11897	1191 2	TGAGAGTATAAAT GGC	67	251 5
1340272	N/A	N/A	11576	1159 1	TATTCTCTTGACAA TG	47	251 6
1340294	N/A	N/A	19651	1966 6	TTCTATGCAAGCCT TC	51	251 7
1340300	N/A	N/A	17998	1801 3	TTATGAAGTTAGT ATA	31	251 8
1340302	N/A	N/A	18509	1852 4	GACACTAATTTAG TCA	11	251 9
1340319	2248	226 3	22063	2207 8	GATAGTCCATGCA AAA	64	252 0
1340322	735	750	12153	1216 8	GATTTTTGGTGAA CCC	30	252 1
1340336	N/A	N/A	9925	9940	ATTGAATTCACTAT CT	31	252 2
1340372	N/A	N/A	5988	6003	GCAAGGATACCTG AAA	67	252 3
1340373	N/A	N/A	6309	6324	CTGCTACTCTAGG AGA	66	252 4
1340379	N/A	N/A	18095	1811 0	AATTGATACACCA ATG	55	252 5
1340382	N/A	N/A	3570	3585	TATCAACCTGCAC ACC	62	252 6
1340384	N/A	N/A	18673	1868 8	ATTTTACTGGGAT ACT	49	252 7
1340394	N/A	N/A	12503	1251 8	TTGCAGAAATTCA CCT	36	252 8
1340401	N/A	N/A	5664	5679	AGAGCATAAGTTA CCA	88	252 9

1340404	N/A	N/A	9977	9992	AGACAGTTGAGTA GTG	63	253 0
1340414	N/A	N/A	7954	7969	AAACTAGGAAGTG ATC	39	253 1
1340422	N/A	N/A	5202	5217	TTTTTGAACCGTAT TC	56	253 2
1340429	N/A	N/A	16275	1629 0	CAGCAAAGTTTGG GCA	37	253 3
1340434	N/A	N/A	20121	2013 6	GATTACAGCATCA AGA	52	253 4
1340435	N/A	N/A	3784	3799	TAGAACTGTGTTG CTT	78	253 5
1340482	1199	121 4	21014	2102 9	TGTTTATGTAAGC ACA	74	253 6
1340496	N/A	N/A	8605	8620	GAACACTGTCATA AAG	43	253 7
1340499	N/A	N/A	20380	2039 5	ATCACAAGTAAGG TAA	62	253 8
1340500	N/A	N/A	16380	1639 5	CCAACCAAACCTC CAG	70	253 9
1340526	N/A	N/A	10974	1098 9	ATTGTAATCTTGA GGC	39	254 0
1340529	N/A	N/A	9158	9173	CTCCTGGTACATG CCA	47	254 1
1340538	N/A	N/A	6428	6443	TAATGGTAAACTG TAT	32	254 2
1340584	N/A	N/A	6748	6763	CCTAGTTGCAATG AGA	77	254 3
1340587	N/A	N/A	12422	1243 7	GTGGTAACGGTGA TCA	49	254 4
1340590	N/A	N/A	6711	6726	GGGAATGCTCATA TTA	18	254 5
1340594	N/A	N/A	9057	9072	TGTCAGAGACTCT GTG	39	254 6

1340607	N/A	N/A	7708	7723	CGTCCTAGGAAAC AAA	45	254 7
1340619	N/A	N/A	8236	8251	CTACATGACCTGG GTC	59	254 8
1340630	N/A	N/A	4133	4148	GGAGTACTTCACA ATT	79	254 9
1340646	N/A	N/A	5170	5185	GATTGCATAAGAG CCA	82	255 0
1340654	N/A	N/A	5810	5825	TCAGTATCCCCTCA AA	64	255 1
1340677	N/A	N/A	8706	8721	GGACCAATATAAT CCA	20	255 2
1340706	N/A	N/A	9323	9338	ACATCCAAGTAAT TAC	56	255 3
1340731	N/A	N/A	5717	5732	TGCCAGATTGCAC AAA	54	255 4
1340737	N/A	N/A	20486	2050 1	AACTTCATAGTGG ACT	68	255 5
1340741	N/A	N/A	14165	1418 0	GCAAGCCAACAGA GAG	52	255 6
1340748	N/A	N/A	11384	1139 9	TTTAGTCAGGTAG AGT	30	255 7
1340751	N/A	N/A	9411	9426	TGTATAGCTGCATT TC	37	255 8
1340772	N/A	N/A	5886	5901	TTTCGCTACTGTAG GC	62	255 9
1340780	N/A	N/A	5054	5069	CAGCCTTAGAGTG AAT	82	256 0
1340782	N/A	N/A	4537	4552	GAGATTTGAAGGT TAG	82	256 1
1340804	N/A	N/A	20005	2002 0	AGTAATCAGTTTTC CT	65	256 2
1340811	1546	156 1	21361	2137 6	ACTTCAGAGTTAT ACA	35	256 3

1340815	N/A	N/A	7473	7488	CATTCGGCTAGGC GCG	46	256 4
1340816	N/A	N/A	9759	9774	CAAGCTACCTCCA AAT	25	256 5
1340817	1372	138 7	21187	2120 2	CATTCTGTGTTCTT GT	60	256 6
1340820	N/A	N/A	3432	3447	GTAGATGGTAAGT CAA	86	256 7
1340826	1723	173 8	21538	2155 3	AAATTGTCTAAAC ATC	24	256 8
1340847	N/A	N/A	6246	6261	ACTGGATGGATTT CTC	83	256 9
1340854	N/A	N/A	10201	1021 6	ATGGTAAGCCCA TGC	22	257 0
1340855	N/A	N/A	6471	6486	GTAATAGGCAGTA AAG	77	257 1
1340866	N/A	N/A	12794	1280 9	AAGAGTCAGTATC CTC	63	257 2
1340877	N/A	N/A	9521	9536	ATTCTACACTAAT ATT	0	257 3
1340880	N/A	N/A	5285	5300	ATAACTGAGCTAG ACA	71	257 4

Таблица 36

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO

		сайт					
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	89	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	91	152 6
1340087	N/A	N/A	11578	1159 3	GTTATTCTCTTGAC AA	42	257 5
1340089	N/A	N/A	11388	1140 3	AACTTTTAGTCAG GTA	49	257 6
1340116	N/A	N/A	16381	1639 6	CCCAACCAAACCTT CCA	62	257 7
1340124	603	618	10489	1050 4	ATGGGATGAGGTA AGG	46	257 8
1340136	N/A	N/A	13782	1379 7	ACAATCAGGAGTT GCA	62	257 9
1340153	N/A	N/A	5223	5238	TTAGCTTAAACTC CAA	78	258 0
1340162	N/A	N/A	12504	1251 9	CTTGCAGAAATTC ACC	40	258 1
1340188	N/A	N/A	19489	1950 4	CATCTAGAATTAA GGG	53	258 2
1340203	N/A	N/A	18690	1870 5	CTTTGAGACTCTTG TT	61	258 3
1340207	N/A	N/A	18002	1801 7	AGGCTTATGAAGT TAG	57	258 4
1340216	N/A	N/A	18971	1898 6	GTTGACTAATGCA AGA	59	258 5
1340225	N/A	N/A	18096	1811 1	AAATTGATACACC AAT	14	258 6
1340227	N/A	N/A	19891	1990 6	TGCTTACGACAGG TCA	81	258 7

1340232	N/A	N/A	19656	1967 1	ATCCATTCTATGC AAG	46	258 8
1340240	1397	141 2	21212	2122 7	AAACTTGATCTCTT AG	61	258 9
1340248	1726	174 1	21541	2155 6	CTAAAATTGTCTA AAC	35	259 0
1340262	N/A	N/A	12423	1243 8	GGTGGTAACGGTG ATC	31	259 1
1340281	N/A	N/A	20122	2013 7	TGATTACAGCATC AAG	69	259 2
1340285	2249	226 4	22064	2207 9	GGATAGTCCATGC AAA	64	259 3
1340293	1597	161 2	21412	2142 7	TCTTATAAGACTA TAA	17	259 4
1340299	N/A	N/A	14905	1492 0	AGCTAAGAGACAC TTC	41	259 5
1340313	N/A	N/A	13568	1358 3	GAACAGTTCAACT GAA	10	259 6
1340326	1054	106 9	20869	2088 4	TATTATCAGGACT GAA	63	259 7
1340328	N/A	N/A	20382	2039 7	TAATCACAAGTAA GGT	54	259 8
1340331	N/A	N/A	8707	8722	GGGACCAATATAA TCC	31	259 9
1340351	N/A	N/A	9194	9209	ACAACCCTTAACA AAC	26	260 0
1340371	N/A	N/A	6479	6494	ССААСТАТГТААТ AGG	68	260 1
1340378	N/A	N/A	9982	9997	TATTAAGACAGTT GAG	44	260 2
1340407	N/A	N/A	4140	4155	TTCTCAAGGAGTA CTT	76	260 3
1340417	N/A	N/A	9422	9437	TATATGAGGTCTG TAT	42	260 4

1340436	N/A	N/A	9765	9780	CCAACCCAAGCTA CCT	15	260 5
1340441	N/A	N/A	5812	5827	AGTCAGTATCCCC TCA	82	260 6
1340442	N/A	N/A	5718	5733	CTGCCAGATTGCA CAA	44	260 7
1340485	N/A	N/A	5058	5073	ATTACAGCCTTAG AGT	56	260 8
1340486	N/A	N/A	3571	3586	CTATCAACCTGCA CAC	39	260 9
1340487	N/A	N/A	6749	6764	GCCTAGTTGCAAT GAG	61	261 0
1340509	N/A	N/A	7476	7491	TAACATTCGGCTA GGC	52	261 1
1340511	N/A	N/A	3933	3948	CTGCGCACATATT TTA	92	261 2
1340516	N/A	N/A	5667	5682	TAGAGAGCATAAG TTA	59	261 3
1340523	N/A	N/A	9927	9942	TGATTGAATTCAC TAT	N.D.	261 4
1340536	N/A	N/A	11924	1193 9	CCAAAAATCAGCC ACT	0	261 5
1340550	N/A	N/A	7768	7783	GCAGCTAAAATCC AAT	70	261 6
1340557	N/A	N/A	17672	1768 7	AACSTTTGTTGCCT GG	36	261 7
1340559	N/A	N/A	14462	1447 7	GAGGTATGTCATA CTT	29	261 8
1340562	N/A	N/A	15510	1552 5	TATCCAGGATTT GCT	43	261 9
1340564	N/A	N/A	3435	3450	TAAGTAGATGGTA AGT	74	262 0
1340581	N/A	N/A	8613	8628	GGCCAAGGGAACA CTG	36	262 1

1340589	1200	121 5	21015	2103 0	ATGTTTATGTAAG CAC	70	262 2
1340591	N/A	N/A	3693	3708	ATCCCGTTCTTGCC CA	30	262 3
1340593	N/A	N/A	12169	1218 4	CCTTACCTTGTGCT TG	20	262 4
1340595	N/A	N/A	8017	8032	ATCTCACAAGGGA AAT	73	262 5
1340596	N/A	N/A	6435	6450	CTAGTGGTAATGG TAA	62	262 6
1340602	N/A	N/A	10206	1022 1	TTGGTATGGTAAG CCC	62	262 7
1340605	N/A	N/A	5286	5301	TATAACTGAGCTA GAC	53	262 8
1340621	N/A	N/A	9327	9342	ATATACATCCAAG TAA	18	262 9
1340622	N/A	N/A	6247	6262	CACTGGATGGATT TCT	72	263 0
1340641	N/A	N/A	5176	5191	AGTTTAGATTGCA TAA	50	263 1
1340644	N/A	N/A	16282	1629 7	TAGTCTTCAGCAA AGT	49	263 2
1340652	N/A	N/A	14168	1418 3	ATAGCAAGCCAAC AGA	37	263 3
1340675	N/A	N/A	14201	1421 6	ATTATTATGTGATT GA	39	263 4
1340682	N/A	N/A	9525	9540	CTAGATTCTACAC TAA	17	263 5
1340688	N/A	N/A	9629	9644	TAGTTTGGTGGGC ATG	28	263 6
1340699	N/A	N/A	20487	2050 2	ТААСТТСАТАГТГ GAC	76	263 7
1340707	N/A	N/A	16130	1614 5	СТССАТААТААТА GCT	59	263 8

1340710	N/A	N/A	9962	9977	GTAAGCTGAGAGT TCT	49	263 9
1340736	N/A	N/A	4640	4655	TACGACTTCCTTCT AA	67	264 0
1340774	N/A	N/A	15212	15227	CCATAAAGCTGGA TTG	40	264 1
1340779	N/A	N/A	5992	6007	AGAGGCAAGGATA CCT	78	264 2
1340797	N/A	N/A	18517	18532	AGTACCAAGACAC TAA	66	264 3
1340814	N/A	N/A	8237	8252	ACTACATGACCTG GGT	54	264 4
1340818	N/A	N/A	9077	9092	ACTTGAATTCTGT GTC	52	264 5
1340849	N/A	N/A	6316	6331	GACCATGCTGCTA CTC	74	264 6
1340853	N/A	N/A	10978	10993	CAGCATTGTAATC TTG	43	264 7
1340858	N/A	N/A	6715	6730	GCCAGGGAATGCT CAT	38	264 8
1340860	N/A	N/A	12796	12811	GTAAGAGTCAGTA TCC	47	264 9
1340886	N/A	N/A	5888	5903	TATTTTCGCTACTGT AG	48	265 0
1340887	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATCAG TTT	39	265 1

Таблица 37

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------------------	--------------	-----------

		1, сто п- сай т		стоп - сайт			
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	83	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	76	152 6
1340073	N/A	N/A	12797	1281 2	TGTAAGAGTCAGT ATC	43	265 2
1340074	1203	121 8	21018	2103 3	AGTATGTTTATGT AAG	48	265 3
1340084	N/A	N/A	18692	1870 7	GACTTTGAGACTC TTG	65	265 4
1340091	N/A	N/A	9333	9348	GATCCTATATACA TCC	49	265 5
1340101	N/A	N/A	11391	1140 6	TGCAACTTTTAGTC AG	41	265 6
1340103	N/A	N/A	16383	1639 8	ATCCCAACCAAAC TTC	15	265 7
1340140	605	620	10491	1050 6	ATATGGGATGAGG TAA	37	265 8
1340159	N/A	N/A	6029	6044	TTCCGTCTCACAAT CT	79	265 9
1340174	N/A	N/A	13571	1358 6	TCAGAACAGTTCA ACT	30	266 0
1340178	1598	161 3	21413	2142 8	ATCTTATAAGACT ATA	32	266 1
1340202	N/A	N/A	19658	1967 3	GAATCCATTCTAT GCA	47	266 2
1340217	N/A	N/A	11579	1159 4	AGTTATTCTCTTGA CA	48	266 3

1340236	N/A	N/A	20491	2050 6	GACATAACTTCAT AGT	39	266 4
1340237	N/A	N/A	16131	1614 6	GCTCCATAATAAT AGC	21	266 5
1340250	N/A	N/A	12170	1218 5	ACCTTACCTTGTGC TT	0	266 6
1340252	N/A	N/A	18518	1853 3	TAGTACCAAGACA CTA	27	266 7
1340253	N/A	N/A	18003	1801 8	AAGGCTTATGAAG TTA	61	266 8
1340317	N/A	N/A	18098	1811 3	TGAAATTGATACA CCA	58	266 9
1340376	N/A	N/A	5304	5319	CGGCCTATTCTTCT GT	25	267 0
1340389	N/A	N/A	7478	7493	ATTAACATTCGGC TAG	17	267 1
1340392	N/A	N/A	19498	1951 3	AATATCAGCCATC TAG	24	267 2
1340410	1074	108 9	20889	2090 4	TGCCAAACCAATG TTT	32	267 3
1340413	N/A	N/A	9195	9210	GACAACCCTTAAC AAA	24	267 4
1340447	N/A	N/A	3436	3451	ATAAGTAGATGGT AAG	58	267 5
1340461	N/A	N/A	17676	1769 1	TCAAAACSTTTGTT GC	6	267 6
1340463	N/A	N/A	6716	6731	TGCCAGGGAATGC TCA	23	267 7
1340464	N/A	N/A	9647	9662	ATGTATGAGGTCT CCG	63	267 8
1340477	N/A	N/A	13824	1383 9	ACCAAGAGGGTTT TTA	7	267 9
1340495	N/A	N/A	4648	4663	ATTTTTAATACGA CTT	35	268 0

1340497	N/A	N/A	9963	9978	TGTAAGCTGAGAG TTC	45	268 1
1340507	N/A	N/A	9766	9781	CCCAACCCAAGCT ACC	22	268 2
1340517	N/A	N/A	18983	1899 8	CACTTTGGTATTGT TG	53	268 3
1340528	N/A	N/A	8636	8651	GACTGTTGAGCTC AAA	52	268 4
1340537	N/A	N/A	5669	5684	AGTAGAGAGCATA AGT	52	268 5
1340540	N/A	N/A	8040	8055	GACTACATTAACA CCA	58	268 6
1340541	N/A	N/A	6438	6453	AAACTAGTGGTAA TGG	47	268 7
1340568	N/A	N/A	20123	2013 8	CTGATTACAGCAT CAA	40	268 8
1340573	N/A	N/A	6762	6777	CTTGAGAGTGATT GCC	64	268 9
1340579	2250	226 5	22065	2208 0	AGGATAGTCCATG CAA	64	269 0
1340592	N/A	N/A	10218	1023 3	GATACAAATTTAT TGG	33	269 1
1340598	N/A	N/A	5720	5735	CACTGCCAGATTG CAC	38	269 2
1340608	N/A	N/A	3575	3590	CTTTCTATCAACCT GC	68	269 3
1340615	N/A	N/A	14475	1449 0	AGTATGACAACCTG GAG	15	269 4
1340616	N/A	N/A	20046	2006 1	CGTAACCATGCAT TAA	68	269 5
1340618	N/A	N/A	6248	6263	CCACTGGATGGAT TTC	68	269 6
1340624	N/A	N/A	7772	7787	GTTAGCAGCTAAA ATC	45	269 7

1340635	N/A	N/A	5814	5829	AAAGTCAGTATCC CCT	77	269 8
1340649	N/A	N/A	4222	4237	TCAACTAAACATG ACA	77	269 9
1340660	N/A	N/A	9933	9948	GAATCATGATTGA ATT	39	270 0
1340672	N/A	N/A	3695	3710	AGATCCCGTTCTT GCC	68	270 1
1340676	N/A	N/A	5182	5197	CGCAACAGTTTAG ATT	57	270 2
1340703	N/A	N/A	14911	1492 6	TTAGCAAGCTAAG AGA	42	270 3
1340708	N/A	N/A	12424	1243 9	GGGTGGTAACGGT GAT	46	270 4
1340712	N/A	N/A	3952	3967	CAAGGAAAAGCCT GAC	59	270 5
1340715	N/A	N/A	8256	8271	CTGGTTTCATAAC CTA	9	270 6
1340718	N/A	N/A	9423	9438	TTATATGAGGTCT GTA	32	270 7
1340730	N/A	N/A	8709	8724	TTGGGACCAATAT AAT	18	270 8
1340738	N/A	N/A	11965	1198 0	TGTGAGAAGGCGG TAT	20	270 9
1340743	N/A	N/A	5890	5905	TGTATTTGCTACT GT	76	271 0
1340754	N/A	N/A	16284	1629 9	AATAGTCTTCAGC AAA	48	271 1
1340758	N/A	N/A	19904	1991 9	AAGATACCCAGGT TGC	59	271 2
1340784	N/A	N/A	5226	5241	GCTTTAGCTTAAA CTC	72	271 3
1340787	N/A	N/A	9081	9096	GTCCACTTGAATT CTG	18	271 4

1340799	N/A	N/A	5066	5081	TGAGTTACATTAC AGC	90	271 5
1340825	1748	176 3	21563	2157 8	GTGTTAGCTTTAAT TT	48	271 6
1340844	1398	141 3	21213	2122 8	GAAACTTGATCTC TTA	64	271 7
1340851	N/A	N/A	9528	9543	GCCCTAGATTCTA CAC	15	271 8
1340868	N/A	N/A	15214	1522 9	TTCCATAAAGCTG GAT	5	271 9
1340869	N/A	N/A	11073	1108 8	TACAACCTGGTTT CAT	25	272 0
1340881	N/A	N/A	6321	6336	AGGGAGACCATGC TGC	79	272 1
1340888	N/A	N/A	6480	6495	ACCAACTATGTAA TAG	47	272 2
1340890	N/A	N/A	14204	1421 9	CAGATTATTATGT GAT	51	272 3
1340900	N/A	N/A	9989	1000 4	GTAAGTGTATTAA GAC	54	272 4
1340906	N/A	N/A	12506	1252 1	TTCTTGCAGAAAT TCA	42	272 5
1340912	N/A	N/A	14169	1418 4	AATAGCAAGCCAA CAG	9	272 6
1340914	N/A	N/A	20384	2039 9	AGTAATCACAAGT AAG	54	272 7
1340915	794	809	15675	1569 0	ATCTATCAGACTT CTT	47	272 8

Таблица 38

Подавление РНК HSD17B13 с помощью сEt-гэпмеров 3-10-3, нацеливающих на SEQ ID

NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	84	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	91	152 6
1340076	N/A	N/A	12426	1244 1	CAGGGTGGTAACG GTG	55	272 9
1340079	N/A	N/A	12191	1220 6	ACCCATTCTAACTT GA	0	273 0
1340105	N/A	N/A	13825	1384 0	TACCAAGAGGGTT TTT	17	273 1
1340107	N/A	N/A	12798	1281 3	CTGTAAGAGTCAG TAT	42	273 2
1340112	N/A	N/A	20493	2050 8	TTGACATAACTTC ATA	15	273 3
1340115	N/A	N/A	12003	1201 8	TGTTAGCTAAGGG AGA	0	273 4
1340139	N/A	N/A	17768	1778 3	CAGCATATTCATTT GG	49	273 5
1340147	N/A	N/A	5831	5846	TGTTAGGACCCAG TCT	51	273 6
1340161	N/A	N/A	6764	6779	TTCTTGAGAGTGA TTG	52	273 7
1340167	N/A	N/A	4659	4674	GCCSTTAAGTCAT TTT	25	273 8

1340173	N/A	N/A	11075	1109 0	ATTACAACCTGGT TTC	50	273 9
1340184	N/A	N/A	14913	1492 8	CATTAGCAAGCTA AGA	0	274 0
1340186	N/A	N/A	13576	1359 1	CACTATCAGAACA GTT	24	274 1
1340214	N/A	N/A	14173	1418 8	CTTGAATAGCAAG CCA	25	274 2
1340219	N/A	N/A	18519	1853 4	TTAGTACCAAGAC ACT	41	274 3
1340224	N/A	N/A	20109	2012 4	AAGACATTCTAGC CTG	63	274 4
1340242	N/A	N/A	12616	1263 1	ATGGCTTAATTTTC GG	33	274 5
1340251	N/A	N/A	20190	2020 5	AGTTATTAGAAGT CAG	54	274 6
1340257	N/A	N/A	20386	2040 1	ATAGTAATCACAA GTA	56	274 7
1340267	1749	176 4	21564	2157 9	TGTGTTAGCTTTAA TT	38	274 8
1340296	N/A	N/A	14476	1449 1	GAGTATGACAAC GGA	23	274 9
1340298	808	823	15689	1570 4	TTGGTAAGTATTC CAT	20	275 0
1340316	1175	119 0	20990	2100 5	TAAGAGGCATGAA AGG	52	275 1
1340325	N/A	N/A	8713	8728	AGTTTTGGGACCA ATA	31	275 2
1340343	N/A	N/A	11580	1159 5	GAGTTATTCTCTTG AC	57	275 3
1340344	N/A	N/A	7479	7494	AATTAACATTCGG CTA	38	275 4
1340365	N/A	N/A	16384	1639 9	AATCCCAACCAAA CTT	23	275 5

1340374	N/A	N/A	19673	1968 8	CAAGAGACACCAC CAG	50	275 6
1340381	N/A	N/A	6439	6454	TAAACTAGTGGTA ATG	14	275 7
1340383	N/A	N/A	5894	5909	CCTTTGTATTTTCGC TA	47	275 8
1340408	N/A	N/A	6326	6341	TTCATAGGGAGAC CAT	65	275 9
1340421	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAGA GTT	60	276 0
1340424	N/A	N/A	10499	1051 4	ACTTACCAATATG GGA	0	276 1
1340457	N/A	N/A	15247	1526 2	ATAGCTAAGTATA CTT	0	276 2
1340480	N/A	N/A	18102	1811 7	ATACTGAAATTGA TAC	11	276 3
1340481	N/A	N/A	9651	9666	GCTAATGTATGAG GTC	78	276 4
1340483	N/A	N/A	9112	9127	AGACCAAGTAGCT TAC	42	276 5
1340488	N/A	N/A	5070	5085	GATCTGAGTTACA TTA	69	276 6
1340502	N/A	N/A	9999	1001 4	GAAATCTTGTGTA ACT	69	276 7
1340535	N/A	N/A	9198	9213	ACTGACAACCSTT AAC	10	276 8
1340551	N/A	N/A	16285	1630 0	GAATAGTCTTCAG CAA	51	276 9
1340569	N/A	N/A	8050	8065	TTCTACAGAAGAC TAC	40	277 0
1340583	N/A	N/A	9432	9447	ACTAACCAATTAT ATG	6	277 1
1340611	N/A	N/A	16132	1614 7	TGCTCCATAATAA TAG	35	277 2

1340623	1603	161 8	21418	2143 3	AATGTATCTTATA AGA	10	277 3
1340632	N/A	N/A	18998	1901 3	AGTCATATTGAAA ATC	39	277 4
1340637	N/A	N/A	7773	7788	AGTTAGCAGCTAA AAT	33	277 5
1340639	N/A	N/A	5185	5200	CAACGCAACAGTT TAG	52	277 6
1340656	N/A	N/A	10258	1027 3	AGCATTCCATGAT TAA	47	277 7
1340658	N/A	N/A	18005	1802 0	CCAAGGCTTATGA AGT	27	277 8
1340662	N/A	N/A	8279	8294	TCTAAAGTGCTGG TTG	34	277 9
1340663	N/A	N/A	6482	6497	GCACCAACTATGT AAT	53	278 0
1340666	N/A	N/A	3697	3712	TCAGATCCCGTTCT TG	59	278 1
1340702	N/A	N/A	3584	3599	CTCCTGAGTCTTTC TA	23	278 2
1340714	N/A	N/A	5227	5242	TGCTTTAGCTTAA ACT	51	278 3
1340720	N/A	N/A	19531	1954 6	GCTAAAATGGTCA TCT	40	278 4
1340721	2356	237 1	22171	2218 6	TTTATAACTACAA GAG	38	278 5
1340732	N/A	N/A	8639	8654	ACAGACTGTTGAG CTC	53	278 6
1340733	1254	126 9	21069	2108 4	TTTTGTCCACSTTT AA	68	278 7
1340735	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATATAC ATC	33	278 8
1340745	N/A	N/A	9767	9782	TCCCAACCCAAGC TAC	8	278 9

1340760	N/A	N/A	19905	1992 0	TAAGATACCCAGG TTG	39	279 0
1340764	N/A	N/A	3478	3493	GACCAGGGAATTT ATC	41	279 1
1340766	N/A	N/A	9934	9949	TGAATCATGATTG AAT	38	279 2
1340793	N/A	N/A	5646	5661	GCATTCATCAGAT GTT	89	279 3
1340794	N/A	N/A	6717	6732	CTGCCAGGGAATG CTC	23	279 4
1340796	N/A	N/A	6033	6048	ACTTTTCCGTCTCA CA	89	279 5
1340806	N/A	N/A	5671	5686	TCAGTAGAGAGCA TAA	52	279 6
1340809	1417	143 2	21232	2124 7	TGAGATAAAGCTG CCT	63	279 7
1340827	N/A	N/A	5732	5747	TGGTAGCTTGCTC ACT	71	279 8
1340829	N/A	N/A	6249	6264	GCCACTGGATGGA TTT	36	279 9
1340856	N/A	N/A	11392	1140 7	CTGCAACTTTTAGT CA	21	280 0
1340862	N/A	N/A	9530	9545	CTGCCCTAGATTCT AC	33	280 1
1340867	N/A	N/A	14263	1427 8	GAGTTAGGGAGCC AGC	39	280 2
1340882	N/A	N/A	4223	4238	TTCAACTAAACAT GAC	55	280 3
1340897	N/A	N/A	18693	1870 8	AGACTTTGAGACT CTT	57	280 4
1340911	N/A	N/A	3988	4003	GTTTACAAGTAAG AAC	42	280 5

Синтезировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте HSD17B13, с другими химическими модификациями, и тестировали их эффект в отношении уровней РНК HSD17B13 *in vitro*, как описано выше. Столбец "Описание химической структуры" в нижеприведенных таблицах указывает на химическую структуру каждого модифицированного олигонуклеотида; при этом подстрочный индекс 'd' обозначает 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс 'e' обозначает 2'-МОЕ-сахарный фрагмент, подстрочный индекс 'y' обозначает 2'-О-метильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс 'k' обозначает сEt-модифицированный сахарный фрагмент, подстрочный индекс 's' обозначает фосфотиоатную межнуклеозидную связь, и надстрочный индекс 'm' перед цитозиновым остатком обозначает 5-метилцитозин.

Таблица 39

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	78	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	78	1526
1341171	700	715	12118	12133	CAGAGACATGAG GTTT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{es} T _{ks} T _{es} T _k	61	2319
1341175	794	809	15675	15690	ATCTATCAGACT TCTT	A _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds}	37	2728

						${}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}$ T_{k}		
1341179	606	621	10492	10507	AATATGGGATGA GGTA	$\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{es}}\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}\text{A}_{\text{k}}$	52	1424
1341180	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCCAA ACCA	$\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{d}}$ $\text{sA}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}\text{A}_{\text{k}}$	58	1432
1341189	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTGAT TCGA	$\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ ${}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{es}}$ A_{k}	42	419
1341190	1258	1273	21073	21088	TAGCTTTTGTCC ACCT	$\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}\text{T}_{\text{k}}$	71	1900
1341193	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATGT AAGC	$\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{k}}$	72	1511
1341198	1084	1099	20899	20914	CTGCTGCTAGTG CCAA	${}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}\text{A}_{\text{k}}$	44	1743
1341200	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAA CCTT	$\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}\text{T}_{\text{k}}$	37	188
1341213	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAACA GTCT	$\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{d}}$ $\text{sT}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{es}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}$ T_{k}	64	811

1341217	1312	1327	21127	21142	GTCTTAAACCTT CCCT	$G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $sT_{ds}T_{ks}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}{}^m$ $C_{es}T_k$	28	1901
1341228	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCT ACTT	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $sT_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}T_{es}T_k$	53	1435
1341234	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTG GCAT	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sG_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_{es}T_k$	46	1124
1341236	1352	1367	21167	21182	ATTCTGTGGCAT GGCT	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}{}^mC_{es}$ T_k	55	2328
1341239	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATTG GAAT	$G_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}T_k$	73	1980
1341241	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGC ACTC	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}T_{es}$ $s{}^mC_k$	50	190
1341247	1364	1379	21179	21194	GTTCTTGTTGAT ATTC	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $dsT_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}{}^mC_k$	66	1436
1341250	1393	1408	21208	21223	TTGATCTCTTAG CTGT	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^m$ $C_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}G_{es}$ T_k	38	658
1341258	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATAAA GCTG	$G_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $dsG_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}T_{es}G_k$	60	1826

1341263	1489	1504	21304	21319	CGTTTTGGGCTA ATGA	${}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{A}_{ks}\text{A}_{es}\text{T}_{ks}\text{G}_{es}\text{A}$ k	37	1282
1341267	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGG GCTA	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^s\text{G}_{ds}\text{G}_{ks}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{es}$ A_k	49	1593
1341274	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTT TTGG	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^s\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{es}\text{T}_{ks}\text{G}_{es}\text{G}$ k	41	1905
1341280	1622	1637	21437	21452	AGAGTCGGTCAC CTTT	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{ks}\text{T}_{es}$ T_k	61	428
1341281	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAG TCGG	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}$ ${}^ds\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{G}_{ks}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{es}\text{G}_k$	43	1051
1341287	1618	1633	21433	21448	TCGGTCACCTTT CATA	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}$ ${}^ds\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{ks}\text{T}_{es}$ A_k	63	116
1341290	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGG TCAC	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}$ ${}^ds\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^s\text{G}_{ks}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{es}{}^m\text{C}$ k	50	740
1341296	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGG GACC	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{G}_{ks}\text{G}_{es}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{es}$ ${}^m\text{C}_k$	36	2129
1341297	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACC AAGG	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m$	65	37

						$C_{ds}^m C_{ks} A_{es} A_{ks} G_{es}$ G_k		
1341303	1768	1783	21583	21598	CCAGTACAGTTC CTTT	${}^m C_{ks} {}^m C_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ ${}_s A_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} {}^m C_{ks} {}^m C_{es} T_{ks} T_{es}$ T_k	75	1753
1341305	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTT TAAT	${}^m C_{ks} T_{ks} G_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} {}^m C_{ds}$ $T_{ds} T_{ks} T_{es} A_{ks} A_{es} T_k$	47	1286
1341313	1778	1793	21593	21608	TATGTAATAGCC AGTA	$T_{ks} A_{ks} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds}$ ${}_s A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} {}^m C_{ds}$ ${}^m C_{ks} A_{es} G_{ks} T_{es} A_k$	78	508
1341315	1782	1797	21597	21612	TTCTTATGTAAT AGCC	$T_{ks} T_{ks} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ ${}_s T_{ks} A_{es} G_{ks} {}^m C_{es} {}^m$ C_k	78	819
1341325	2247	2262	22062	22077	ATAGTCCATGCA AAAG	$A_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds} {}^m$ $C_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ ${}^m C_{ds} A_{ks} A_{es} A_{ks} A_{es}$ G_k	31	2436
1341328	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGT AGTG	$T_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ ${}_s T_{ks} A_{es} G_{ks} T_{es} G_k$	43	1288
1341339	N/A	N/A	9330	9345	CSTATATACATC CAAG	${}^m C_{ks} {}^m C_{ks} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} {}^m C_{ks} {}^m C_{es} A_{ks} A_{es}$ ${}_s G_k$	61	1771
1341343	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGG TTGA	$T_{ks} {}^m C_{ks} T_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $A_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} G_{ks} T_{es} T_{ks} G_{es} A_k$	40	2440

1341344	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATTG TGAA	T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} A _{es} A _k	29	2361
1341347	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAG AGTT	G _{ks} T _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} dsG _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _d sG _{ks} A _{es} G _{ks} T _{es} T _k	57	2760
1341351	N/A	N/A	12423	12438	GGTGGTAACGGT GATC	G _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} dsA _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} dsT _{ks} G _{es} A _{ks} T _{es} ^m C _k	39	2591
1341354	N/A	N/A	14914	14929	ACATTAGCAAGC TAAG	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{es} A _{ks} A _{es} G _k	23	2065
1341360	N/A	N/A	15494	15509	GCATTAATGCCA CCCT	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} T _k	24	1012
1341361	N/A	N/A	16287	16302	TAGAATAGTCTT CAGC	T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} dsA _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d sT _{ks} ^m C _{es} A _{ks} G _{es} ^m C _k	50	1403
1341375	N/A	N/A	17992	18007	AGTTAGTATAGT TATC	A _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} dsT _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{es} A _{ks} T _{es} ^m C _k	47	1249
1341377	N/A	N/A	16380	16395	CCAACCAAАСТТ CCAG	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{es} ^m C _k ksA _{es} G _k	15	2539
1341382	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATAАСС CAGG	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} A _{ks} G _e sG _k	35	319

1341387	N/A	N/A	18693	18708	AGACTTTGAGAC TCTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}T_{es}T_k$	55	2804
1341389	N/A	N/A	19912	19927	TGCATCTTAAGA TACC	$T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}{}^mC_{es}$ mC_k	24	2050
1341393	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTAA GGTA	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}A_k$	59	1333
1341396	N/A	N/A	20116	20131	CAGCATCAAGAC ATTC	${}^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $sT_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}{}^mC_k$	62	2191
1341406	N/A	N/A	12503	12518	TTGCAGAAATTC ACCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_{es}$ T_k	46	2528
1341407	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACT TCAT	$T_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}A_{es}$ T_k	48	633
1341412	N/A	N/A	14196	14211	TATGTGATTGAG TTCT	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $G_{ks}T_{es}T_{ks}{}^mC_{es}T_k$	23	2367
1341415	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGCC CCCA	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $C_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_{es}A_k$	19	928
1341417	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGCC AACA	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$	27	1708

						$C_{ds}^m C_{ks} A_{es} A_{ks}^m C_e$ $s A_k$		
1341532	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCA TCTA	$G_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ks} T_{es}^m C_{ks} T_{es} A_k$	53	1038
1341534	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATAT GGGA	$^m C_{ks} T_{ks} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ks} G_{es} G_{ks} G_{es} A_k$	33	1969
1341538	1091	1106	20906	20921	CGTTTGACTGCT GCTA	$^m C_{ks} G_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{es}^m C_{ks} T_{es} A_k$	48	264
1341541	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTCT TAAA	$^m C_{ks} T_{ks} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} T_{es} A_{ks} A_{es} A_k$	38	500
1341543	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCCT GTGT	$T_{ks} A_{ks} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{es} T_{ks} G_{es} s T_k$	9	1745
1341547	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAACCA ATGT	$A_{ks} G_{ks} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ks} A_{es} T_{ks} G_{es} T_k$	71	1120
1341551	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCTA CAGA	$G_{ks} T_{ks} G_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ks}^m C_{es} A_{ks} G_{es} A_k$	59	501
1341555	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTTG AACA	$G_{ks} A_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ks} A_{es} A_{ks}^m C_{es} A_k$	48	1123

1341564	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGAG ATAA	$G_{ks}T_{ks}^mC_{ds}^mC_{ds}Ad$ $sG_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}A$ k	36	113
1341565	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCT TTCA	$mC_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}^mC_{es}$ A _k	46	659
1341567	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTGC CTGC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A$ $dsA_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $s^mC_{ks}^mC_{es}T_{ks}G_{es}^m$ C _k	30	1515
1341568	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCT CTGG	$G_{ks}T_{ks}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $mC_{ds}T_{ks}^mC_{es}T_{ks}G_{es}$ G _k	50	429
1341569	1504	1519	21319	21334	AGAATAGAGTTG CACC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A$ $dsG_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ks}^mC_{es}A_{ks}^mC_{es}^m$ C _k	59	426
1341575	1614	1629	21429	21444	TCACCTTTCATA ATGT	$T_{ks}^mC_{ks}A_{ds}^mC_{ds}^mC$ $dsT_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}Ad$ $sT_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}T$ k	31	2109
1341578	2186	2201	22001	22016	GATGTAGTGGA GTCG	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A$ $dsG_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $A_{ks}G_{es}T_{ks}^mC_{es}G_k$	38	743
1341580	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGA TAGTC	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}^m$ C _k	52	744
1341585	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTA CAGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G$ $ds^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$	44	196

						$T_{ds}A_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}G_{es}$ T_k		
1341588	N/A	N/A	9511	9526	AATATTGAGGCA CTGG	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}G_{es}G_k$	29	1538
1341596	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCT GGTA	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}A_k$	54	527
1341603	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAA TAAT	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}T_k$	17	2049
1341604	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCT ATTG	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}G_k$	2	2410
1341614	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCT TCTC	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}T_{es}{}^mC_k$	49	937
1341615	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGT ATAG	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}G_k$	47	1560

Таблица 40

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, сайт старт	SEQ ID NO: 1, сайт стоп	SEQ ID NO: 2, сайт старт	SEQ ID NO: 2, сайт стоп	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO

1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	76	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d s T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	84	1526
1341176	796	811	15677	15692	CCATCTATCAGA CTTC	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _d s G _{ds} A _{ks} ^m C _{es} T _{ks} T _{es} ^m C _k	52	415
1341182	808	823	15689	15704	TTGGTAAGTATT CCAT	T _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d s A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ks ^m C _{es} ^m C _{ks} A _{es} T _k	13	2750
1341183	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAACC AATG	T _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} T _{es} G _k	66	1198
1341187	1081	1096	20896	20911	CTGCTAGTGCCA AACC	^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{es} A _{ks} ^m C _e s ^m C _k	51	1510
1341191	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGT GCCA	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _d s T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} A _k	39	1821
1341202	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGTC CACC	G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} A _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	34	1978
1341204	1313	1328	21128	21143	AGTCTTAAACCT TCCC	A _{ks} G _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} es ^m C _k	43	1979

1341211	1325	1340	21140	21155	TGCTACTTGAAC AGTC	$T_{ks}G_{ks}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $ds^mC_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}^mC_k$	64	889
1341214	1321	1336	21136	21151	ACTTGAACAGTC TTAA	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}$ A_k	60	578
1341218	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAA ACCT	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ks}A_{es}^mC_{ks}^mC_e$ sT_k	63	266
1341222	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGAT TGGA	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}A_k$	57	111
1341226	1329	1344	21144	21159	GGAATGCTACTT GAAC	$G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $ds^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}^mC_k$	49	1201
1341227	1335	1350	21150	21165	CAGATTGGAATG CTAC	$^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $dsG_{ks}^mC_{es}T_{ks}A_{es}^mC_k$	57	1590
1341237	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCA TGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $dsG_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_d$ $sA_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}^mC_k$	57	890
1341242	1366	1381	21181	21196	GTGTTCTTGTTG ATAT	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_d$ $sG_{ks}A_{es}T_{ks}A_{es}T_k$	63	1514
1341248	1357	1372	21172	21187	TTGATATTCTGT GGCA	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $sT_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ks}G_{es}G_{ks}^mC_{es}A_k$	55	1202

1341254	1421	1436	21236	21251	AGGTTGAGATAA AGCT	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ks}A_{es}G_{ks}^mC_{es}T_k$	60	1904
1341262	1490	1505	21305	21320	CCGTTTTGGGCT AATG	$^mC_{ks}^mC_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G_k$	72	1360
1341265	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTG GGCT	$T_{ks}G_{ks}^mC_{ds}A_{ds}^mC_d$ $s^mC_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}G_{es}G_{ks}^mC_{es}$ T_k	29	1671
1341269	1464	1479	21279	21294	AGGCTAGGGAA ATCTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $dsA_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}T_k$	45	892
1341275	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTT TCAT	$G_{ks}T_{ks}^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}$ $dsT_{ds}T_{ks}T_{es}^mC_{ks}A_{es}$ T_k	57	194
1341277	1598	1613	21413	21428	ATCTTATAAGAC TATA	$A_{ks}T_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $ds^mC_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}A_k$	30	2661
1341284	1627	1642	21442	21457	AAAATAGAGTC GGTCA	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $dsG_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_d$ $sG_{ks}G_{es}T_{ks}^mC_{es}A_k$	53	817
1341286	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCA CCTT	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $ds^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}T_{es}$ T_k	48	506
1341291	1711	1726	21526	21541	CATCTCTGGGAC CAAG	$^mC_{ks}A_{ks}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}A_{ks}A_{es}$ sG_k	44	117

1341292	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTG GGAC	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}G_{es}G_{ks}A_{es}^m$ C_k	39	351
1341300	1719	1734	21534	21549	TGTCTAAACATC TCTG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}$ G_k	59	507
1341302	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGT TCCT	$A_{ks}G_{ks}^mC_{ds}^mC_{ds}A_d$ $sG_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ks}T_{es}^mC_{ks}^mC_{es}$ T_k	49	1909
1341307	1751	1766	21566	21581	CCTGTGTTAGCT TTAA	$^mC_{ks}^mC_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}A_k$	62	1364
1341310	1783	1798	21598	21613	TTTCTTATGTAA TAGC	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsA_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}^mC_k$	60	2128
1341314	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGC CAGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_d$ $sA_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ks}^mC_{es}A_{ks}G_{es}T_k$	63	586
1341316	1775	1790	21590	21605	GTAATAGCCAGT ACAG	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A$ $dsG_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ks}A_{es}^mC_{ks}A_{es}$ G_k	47	274
1341329	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGG AGTC	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_d$ $sA_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $G_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}^mC_k$	46	820
1341332	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAG GCAC	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_d$ $sG_{ks}G_{es}^mC_{ks}A_{es}^mC$ k	27	1772

1341334	2250	2265	22065	22080	AGGATAGTCCAT GCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_{es}$ A_k	46	2690
1341337	N/A	N/A	9332	9347	ATCCTATATACA TCCA	$A_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_{es}$ A_k	65	1927
1341342	N/A	N/A	9966	9981	TAGTGTAAGCTG AGAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sA_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}G_k$	68	1852
1341346	N/A	N/A	9601	9616	CATATGTGAAGA GCTG	${}^mC_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}T_{es}G_k$	35	683
1341348	N/A	N/A	11548	11563	TCTCTTGACAAT GGTT	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}T_k$	70	1389
			11573	11588			100	
1341350	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCAA GCTA	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}A_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}T_{es}$ A_k	22	309
1341358	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGA GTTC	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $ksG_{es}T_{ks}T_{es}{}^mC_k$	21	2431
1341363	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGC CACC	${}^mC_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $sT_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $ds{}^mC_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}{}^mC_{es}$ mC_k	6	1168
1341364	N/A	N/A	16127	16142	CATAATAATAGC TCTA	${}^mC_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $ds{}^mC_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}T_{es}A_k$	13	2511

1341365	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTC TTCA	$G_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ ${}^m C_{ks} T_{es} T_{ks} {}^m C_{es} A_k$	45	1481
1341370	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAAC TTCC	$T_{ks} {}^m C_{ks} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} {}^m C_{ks} T_{es} T_{ks} {}^m$ $C_{es} {}^m C_k$	27	2026
1341371	N/A	N/A	18095	18110	AATTGATACACC AATG	$A_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $ds T_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} {}^m$ $C_{ds} {}^m C_{ks} A_{es} A_{ks} T_{es}$ G_k	50	2525
1341376	N/A	N/A	17994	18009	GAAGTTAGTATA GTTA	$G_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $ds A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ks} G_{es} T_{ks} T_{es} A_k$	56	1327
1341379	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTAT CTTC	$T_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $s A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $ks {}^m C_{es} T_{ks} T_{es} {}^m C_k$	34	1093
1341380	N/A	N/A	19909	19924	ATCTTAAGATAC CCAG	$A_{ks} T_{ks} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $ds {}^m C_{ks} {}^m C_{es} {}^m C_{ks} A_{es}$ G_k	45	397
1341384	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAAG ATAC	$G_{ks} T_{ks} G_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} G_{ks} A_{es} T_{ks} A_{es} {}^m$ C_k	20	2806
1341388	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGAG ACTC	$A_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds} {}^m$ $C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $s G_{ks} A_{es} {}^m C_{ks} T_{es} {}^m C_k$	45	1250
1341391	N/A	N/A	20383	20398	GTAATCACAAGT AAGG	$G_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds} T_{ds} {}^m$ $C_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} T_{ks} A_{es} A_{ks} G_{es} G$ k	72	1411

1341399	N/A	N/A	20190	20205	AGTTATTAGAAG TCAG	A _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{es} ^m C _{ks} A _{es} G _k	42	2746
1341401	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGGA CTTC	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G dsA _{ks} ^m C _{es} T _{ks} T _{es} ^m C k	45	711
1341410	N/A	N/A	13954	13969	CCTCTAAGTTAG CCCC	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T dsA _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} ^m C es ^m C _k	20	1084
1341418	N/A	N/A	12797	12812	TGTAAGAGTCAG TATC	T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G dsA _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} Ad sG _{ks} T _{es} A _{ks} T _{es} ^m C _k	35	2652
1341419	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCAAG CCAA	T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} A _{es} A _k	27	1864
1341529	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTGA TACC	A _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G dsT _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{es} A _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	51	569
1341533	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATT GATT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{es} A _{ks} T _{es} T _k	49	2463
1341540	1309	1324	21124	21139	TTAAACCTTCCC TGTG	T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{es} G _{ks} T _{es} G _k	0	2807
1341545	1175	1190	20990	21005	TAAGAGGCATG AAAGG	T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G dsG _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d sA _{ks} A _{es} A _{ks} G _{es} G _k	54	2751

1341546	1251	1266	21066	21081	TGTCACCTTTA AATG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G_k$	27	1666
1341552	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGCT ACAG	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^m$ $C_{ds}T_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}A_{es}$ G_k	22	579
1341554	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTTA GCTG	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}T_{es}$ G_k	49	736
1341558	1388	1403	21203	21218	CTCTTAGCTGTG CACT	${}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}{}^mC_{es}$ T_k	56	268
1341560	1498	1513	21313	21328	GAGTTGCACCGT TTTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G$ ${}_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $G_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}G_k$	61	1983
1341563	1416	1431	21231	21246	GAGATAAAGCT GCCTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A$ ${}_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_d$ ${}_sG_{ks}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}T_{es}G_k$	40	1592
1341566	1426	1441	21241	21256	TGTCAGGTTGA GATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G$ ${}_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}A_k$	48	191
1341574	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCAT AATG	$G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_d$ ${}_s{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_d$ ${}_sA_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}G$ k	4	1907
1341577	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGG ATATA	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^m$ $C_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}A_k$	30	1674

1341583	2194	2209	22009	22024	TTAGTCTTGATG TAGT	$T_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds}^m$ $C_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} T_d$ $s G_{ks} T_{es} A_{ks} G_{es} T_k$	36	1366
1341589	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGA ATTGT	$G_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A$ $ds G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} A$ $ds A_{ks} T_{es} T_{ks} G_{es} T_k$	31	1156
1341591	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTG CCAC	$T_{ks} G_{ks} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_d$ $s G_{ks}^m C_{es}^m C_{ks} A_{es}^m$ C_k	38	1233
1341595	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGT TATT	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ds} A_{ds}^m C_d$ $s A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $G_{ds} T_{ks} T_{es} A_{ks} T_{es} T_k$	42	899
1341600	N/A	N/A	12416	12431	ACGGTGATCAAA TGTA	$A_{ks}^m C_{ks} G_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} A_{ks} T_{es} G_{ks} T_{es} A_k$	33	2205
1341601	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGT AGGA	$T_{ks} A_{ks} T_{ds} A_{ds} G_{ds} A$ $ds^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_d$ $s T_{ks} A_{es} G_{ks} G_{es} A_k$	38	2808
1341607	N/A	N/A	12426	12441	CAGGGTGGTAAC GGTG	$^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A$ $ds^m C_{ks} G_{es} G_{ks} T_{es} G_k$	49	2729

Таблица 41

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соедине ния	SEQ ID NO: 1, старт овый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп- овый сайт	SEQ ID NO: 2, старт овый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп- овый сайт	Последовательност ь (5'-3')	Описание химической структуры (5'- 3')	% подавле ния	SEQ ID NO
-------------------------	-------------------------------------------------	-------------------------------------------------	-------------------------------------------------	-------------------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------------------	---------------------	-----------------

1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	93	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	88	1526
1341165	608	623	N/A	N/A	ACAATATGGGATG AGG	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} A _{ks} G _{es} G _k	51	1579
1341170	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGTAT TCC	T _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _d T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} T _{es} T _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	36	1272
1341174	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCAG ACT	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{es} A _{ks} ^m C _{es} T _k	33	571
1341177	696	711	12114	12129	GACATGAGGTTTT GAT	G _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _d T _{ks} T _{es} G _{ks} A _{es} T _k	55	647
1341181	1078	1093	20893	20908	CTAGTGCCAAACC AAT	^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _d T _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} A _{ks} A _e T _k	47	1276
1341185	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCCA AAC	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} A _{es} ^m C _k	62	1587
1341195	1180	1195	20995	21010	GTTTTTAAGAGGC ATG	G _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{es} A _{ks} T _{es} G _k	79	1199
1341197	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGT GCC	G _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds}	35	1899

						$A_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}^mC_{es}^m$ C_k		
1341201	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAACCT TCC	$^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ks}T_{es}T_{ks}^mC_{es}$ mC_k	51	30
1341206	1256	1271	21071	21086	GCTTTTGTCCACC TTT	$G_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsG_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A$ $ds^mC_{ks}^mC_{es}T_{ks}T_{es}T_k$	75	1744
1341207	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTTGT CCA	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}G$ $ds^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ks}T_{es}^mC_{ks}^mC_{es}A_k$	26	109
1341210	1326	1341	21141	21156	ATGCTACTTGAAC AGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ks}^mC_{es}A_{ks}G_{es}$ T_k	54	967
1341212	1322	1337	21137	21152	TACTTGAACAGTC TTA	$T_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G$ $dsA_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_d$ $sT_{ks}^mC_{es}T_{ks}T_{es}A_k$	60	656
1341219	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTTAA ACC	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsA_{ks}A_{es}A_{ks}^mC_{es}^mC$ k	34	344
1341225	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAGA TTG	$G_{ks}^mC_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}G_k$	41	267
1341231	1354	1369	21169	21184	ATATTCTGTGGCA TGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC$ $dsT_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}G_k$	43	968
1341233	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCTGT GGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_d$ $sA_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}^mC_k$	69	1280

1341238	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATGGCT ACA	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{es}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{es}$ A _k	33	657
1341240	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTTA GCT	$\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{es}\text{T}$ k	62	813
1341243	1389	1404	21204	21219	TCTCTTAGCTGTG CAC	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{es}{}^m$ C _k	36	346
1341246	1367	1382	21182	21197	TGTGTTCTTGTTG ATA	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}$ ${}_{ks}\text{G}_{es}\text{A}_{ks}\text{T}_{es}\text{A}_{k}$	64	1591
1341251	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAGGTT GAG	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{d}$ ${}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}$ ${}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{es}\text{G}_{ks}\text{A}_{es}\text{G}_{k}$	28	425
1341257	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGCT GCC	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{d}$ ${}_{s}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ks}\text{T}_{es}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{k}$	2	1670
1341259	1422	1437	21237	21252	CAGGTTGAGATAA AGC	${}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{d}$ ${}_{s}\text{A}_{ks}\text{A}_{es}\text{A}_{ks}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{k}$	53	1982
1341260	1491	1506	21306	21321	ACCGTTTTGGGCT AAT	$\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{d}$ ${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{es}\text{A}_{ks}\text{A}_{es}\text{T}_{k}$	76	1438
1341261	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTTTG GGC	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}$ ${}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{es}\text{G}_{ks}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{k}$	26	1749

1341268	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGGGA AATC	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $sA_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}^mC_k$	59	1048
1341273	1499	1514	21314	21329	AGAGTTGCACCGT TTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}T_k$	80	34
1341279	1600	1615	21415	21430	GTATCTTATAAGA CTA	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ks}A_{es}^mC_{ks}T_{es}A_k$	61	1595
1341285	1624	1639	21439	21454	ATAGAGTCGGTCA CCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ks}A_{es}^mC_{ks}^mC_{es}T_k$	56	584
1341288	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCACCTT TCA	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}^mC_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}^mC_{es}$ A_k	55	272
1341298	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGGGAC CAA	$A_{ks}^mC_{ks}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}A_{es}$ A_k	67	195
1341299	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAGTCCG GTC	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $sA_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}^mC_k$	68	895
1341306	1721	1736	21536	21551	ATTGTCTAAACAT CTC	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $sA_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}^mC_k$	62	585
1341308	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAGCT TTA	$T_{ks}^mC_{ks}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $s^mC_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}A_k$	79	1442

1341312	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGTAA TAG	G _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{es} T _{ks} A _{es} G _k	21	897
1341317	1780	1795	21595	21610	CTTATGTAATAGC CAG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} A _{es} G _k	61	664
1341320	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGTGG GAG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} G _{ks} A _{es} G _k	20	976
1341324	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGTCCA TGC	A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{es} T _{ks} G _{es} ^m C _k	70	354
1341330	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATATAC ATC	^m C _{ks} G _{ks} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{es} A _{ks} T _{es} ^m C _k	29	2788
1341331	N/A	N/A	9516	9531	АСАСТААТАТТГА GGC	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} sG _{ks} A _{es} G _{ks} G _{es} ^m C _k	55	1928
1341336	2353	2368	22168	22183	АТААСТАСААГАГ GTT	A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} G _{es} G _{ks} T _{es} T _k	46	1133
1341340	N/A	N/A	11546	11561	TCTTGACAATGGT TGC	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} sG _{ks} T _{es} T _{ks} G _{es} ^m C _k	37	2199
1341341	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAAGCT GAG	A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} sG _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{es} G _{ks} A _{es} G _k	52	2155
1341349	N/A	N/A	9603	9618	CACATATGTGAAG AGC	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} sA _{ks} G _{es} A _{ks} G _{es} ^m C _k	53	760

1341352	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAATG CCA	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _d sT _{ks} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} A _k	30	2485
1341355	N/A	N/A	14918	14933	TAATACATTAGCA AGC	T _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _d s ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} G _{es} ^m C _k	34	2266
1341356	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGATCA AAT	G _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _d s ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} A _{es} T _k	34	2345
1341359	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATTG AGT	T _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _k sG _{es} A _{ks} G _{es} T _k	65	73
1341362	N/A	N/A	16384	16399	AATCCCAACCAAA CTT	A _{ks} A _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} dsA _{ds} A _{ks} A _{es} ^m C _{ks} T _{es} T _k	17	2755
1341367	N/A	N/A	16129	16144	TCCATAATAATAG CTC	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sA _{ks} G _{es} ^m C _{ks} T _{es} ^m C _k	41	546
1341369	N/A	N/A	16223	16238	CTTTTTATAGACT GGG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} dsA _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{es} G _{ks} G _{es} G _k	37	857
1341372	N/A	N/A	18097	18112	GAAATTGATACAC CAA	G _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _d sG _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} A _{es} A _k	68	315
1341373	N/A	N/A	17990	18005	TTAGTATAGTTAT CTT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _s ksT _{es} ^m C _{ks} T _{es} T _k	33	2366
1341383	N/A	N/A	18697	18712	CAAAAGACTTTGA GAC	^m C _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} dsG _{ks} A _{es} G _{ks} A _{es} ^m C _k	32	2186

1341386	N/A	N/A	19910	19925	CATCTTAAGATAC CCA	${}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}_s\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{es}$ A _k	59	475
1341394	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAG TAA	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}_s\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}_s\text{A}_{ks}\text{G}_{es}\text{T}_{ks}\text{A}_{es}\text{A}_{k}$	55	1489
1341395	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCT AGC	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{es}\text{A}_{ks}\text{G}_{es}{}^m$ C _k	30	1488
1341397	N/A	N/A	20192	20207	GCAGTTATTAGAA GTC	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}_s\text{A}_{ks}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{k}$	68	398
1341402	N/A	N/A	12799	12814	GCTGTAAGAGTCA GTA	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}\text{T}_{es}\text{A}_{k}$	42	693
1341404	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCACCTT GAC	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{es}\text{G}_{ks}\text{A}_{es}{}^m\text{C}_{k}$	33	2284
1341408	N/A	N/A	20486	20501	AACTTCATAGTGG ACT	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}_s\text{G}_{ks}\text{G}_{es}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{k}$	68	2555
1341416	N/A	N/A	13956	13971	TACCTCTAAGTTA GCC	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{es}{}^m$ C _k	20	2249
1341429	N/A	N/A	14192	14207	TGATTGAGTTCTC CAC	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}_s\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{es}{}^m\text{C}_{k}$	32	2116

1341535	1074	1089	20889	20904	TGCCAAACCAATG TTT	$T_{ks}G_{ks}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $sA_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}T_k$	61	2673
1341539	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTCCC TGT	$^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}T_{ks}G$ esT_k	36	1823
1341549	1330	1345	21145	21160	TGGAATGCTACTT GAA	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_d$ $sG_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_d$ $sT_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}A_k$	68	2203
1341556	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAATG CTA	$A_{ks}^mC_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $sT_{ks}G_{es}^mC_{ks}T_{es}A_k$	49	1668
1341570	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCAAGG ATA	$T_{ks}^mC_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $sA_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}A$ k	56	1830
1341572	1616	1631	21431	21446	GGTCACCTTTCAT AAT	$G_{ks}G_{ks}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}T_k$	52	1985
1341579	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTACAGT TCC	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}^mC_{es}^m$ C_k	57	1987
1341581	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTCTG GGA	$^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}G_{es}A_k$	29	2259
1341582	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTGAT GTA	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_d$ $sT_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}A_k$	56	1521

1341584	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCCAGT ACA	T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A dsG _{ks} T _{es} A _{ks} ^m C _{es} A _k	45	352
1341592	N/A	N/A	11578	11593	GTTATTCTCTTGA CAA	G _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{es} ^m C _{ks} A _{es} A _k	27	2575
1341602	N/A	N/A	16292	16307	TTAGTTAGAATAG TCT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A ksG _{es} T _{ks} ^m C _{es} T _k	53	1714
1341617	N/A	N/A	17995	18010	TGAAGTTAGTATA GTT	T _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T ksA _{es} G _{ks} T _{es} T _k	46	1405

Таблица 42

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	84	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCA GT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	83	1526
134098 4	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTTTT GG	A _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _d sA _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} G _{ks} G _e	43	1905

134098 7	1489	1504	21304	21319	CGTTTTGGGCTAAT GA	^m C _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _d sA _{ks} T _{ks} G _{ks} A _e	52	1282
134099 0	1618	1633	21433	21448	TCGGTCACCTTTCA TA	T _{ks} ^m C _{ks} G _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} dsA _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} A _e	72	116
134099 7	1622	1637	21437	21452	AGAGTCGGTCACCT TT	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _d sG _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _e	66	428
134100 1	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGGT CAC	A _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _d sT _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _e	48	740
134100 5	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAGTC GG	T _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} G _{ks} G _e	58	1051
134101 8	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACCAA GG	A _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} dsG _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} G _{ks} G _e	53	37
134101 9	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGGG ACC	A _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _d s ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	48	2129
134102 6	1768	1783	21583	21598	CCAGTACAGTTCCT TT	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _d s ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _e	76	1753
134102 9	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTTTA AT	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} A _{ks} A _{ks} T _e	50	1286
134103 1	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGTAG TG	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} T _{ks} G _e	61	1288

134103 6	1778	1793	21593	21608	TATGTAATAGCCAG TA	T _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _e	82	508
134103 8	1782	1797	21597	21612	TTCTTATGTAATAG CC	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	73	819
134104 7	2247	2262	22062	22077	ATAGTCCATGCAA AAG	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _d _s ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} A _{ks} G _e	29	2436
134105 8	N/A	N/A	9330	9345	ССТАТАТАСАТССА AG	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _{ks} G _e	63	1771
134106 3	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCCAA AC	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _e	62	1587
134106 4	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATTGT GAA	T _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} A _d _s G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} A _{ks} A _e	52	2361
134106 7	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGGTT GA	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _d _s T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _e	61	2440
134106 9	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAGA GTT	G _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _d _s A _{ks} G _{ks} T _{ks} T _e	45	2760
134107 0	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATTGA GT	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _e	51	73
134107 3	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAATGC CA	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _d _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d _s G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _e	6	2485

134107 9	N/A	N/A	14918	14933	ТААТАСАТТАГСАА GC	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^mC_d$ $sA_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC$ $dsA_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^mC_e$	35	2266
134108 2	N/A	N/A	16380	16395	ССААССАААСТТСС AG	${}^mC_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}G$ e	47	2539
134108 3	1078	1093	20893	20908	СТАГТГССАААСС ААТ	${}^mC_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_d$ $s{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}T_e$	61	1276
134108 5	N/A	N/A	16287	16302	ТАГААТАГТСТТА GC	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^mC_e$	50	1403
134109 0	N/A	N/A	18697	18712	СААААГАСТТТГА GAC	${}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}G$ $dsA_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G$ $dsA_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^mC_e$	13	2186
134109 5	N/A	N/A	18099	18114	СТГАААТТГАТАСА СС	${}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_d$ $sT_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	75	393
134109 8	N/A	N/A	17992	18007	АГТТАГТАТАГТТА TC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^mC_e$	47	1249
134110 7	N/A	N/A	19907	19922	СТТААГАТАССАГ GT	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_d$ $sA_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_e$	45	241
134110 8	N/A	N/A	19911	19926	ГСАТСТТААГАТАС СС	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}T$ $dsT_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_d$ $sA_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	84	553
134111 0	N/A	N/A	20383	20398	ГТААТСАСААГТА AGG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}{}^mC_d$ $sA_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T$ $dsA_{ks}A_{ks}G_{ks}G_e$	56	1411

134111 6	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAGA AG	$T_{ks} T_{ks} G_{ks}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $s T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $G_{ks} A_{ks} A_{ks} G_e$	10	2123
134112 2	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGTG CC	$G_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds} G_{ds}^m$ $C_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $s G_{ds} T_{ks} G_{ks}^m C_{ks}^m C_e$	49	1899
134112 3	N/A	N/A	12801	12816	AGGCTGTAAGAGT CAG	$A_{ks} G_{ks} G_{ks}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $s T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $T_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_e$	49	2809
134112 5	N/A	N/A	12503	12518	TTGCAGAAATTCAC CT	$T_{ks} T_{ks} G_{ks}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $s A_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C$ $ds A_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks} T_e$	29	2528
134113 4	N/A	N/A	13954	13969	CCTCTAAGTTAGCC CC	$^m C_{ks}^m C_{ks} T_{ks}^m C_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $G_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks}^m C$ e	16	1084
134113 6	N/A	N/A	14168	14183	ATAGCAAGCCAAC AGA	$A_{ks} T_{ks} A_{ks} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $s A_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds}^m C_{ks} A_{ks} G_{ks} A_e$	30	2633
134114 4	1258	1273	21073	21088	TAGCTTTTGTCCAC CT	$T_{ks} A_{ks} G_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m C$ $ds A_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks} T_e$	65	1900
134114 6	1200	1215	21015	21030	ATGTTTATGTAAGC AC	$A_{ks} T_{ks} G_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $G_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_e$	73	2622
134114 8	N/A	N/A	14192	14207	TGATTGAGTTCTCC AC	$T_{ks} G_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}$ $^m C_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_e$	30	2116
134114 9	606	621	10492	10507	AATATGGGATGAG GTA	$A_{ks} A_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $G_{ks} G_{ks} T_{ks} A_e$	47	1424

134115 5	1312	1327	21127	21142	GTCTTAAACCTTCC CT	$G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T$ ${}_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}T_e$	50	1901
134115 7	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAACC TT	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}G_{ds}T_d$ ${}^s{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A$ ${}_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}T_e$	57	188
134116 1	1322	1337	21137	21152	TACTTGAACAGTCT TA	$T_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_d$ ${}^s{}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}A_e$	65	656
134116 2	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCTAC TT	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_d$ ${}^sA_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}T_e$	59	1435
134116 9	1326	1341	21141	21156	ATGCTACTTGAACA GT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}A_d$ ${}^s{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A$ ${}_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}T_e$	50	967
134122 0	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGATTG GA	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}T_d$ ${}^sA_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T$ ${}_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_e$	65	111
134128 3	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTGGC AT	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}T_e$	74	1124
134130 9	1352	1367	21167	21182	ATTCTGTGGCATGG CT	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_d$ ${}^sG_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}T_e$	68	2328
134136 6	1364	1379	21179	21194	GTTCTTGTTGATAT TC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^mC_e$	69	1436
134142 0	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGCT GCC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_d$ ${}^sT_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	43	1670

134142 2	1389	1404	21204	21219	TCTCTTAGCTGTGC AC	$T_{ks}^m C_{ks} T_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $T_{ds} G_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_e$	69	346
134142 3	1422	1437	21237	21252	CAGGTTGAGATAA AGC	$^m C_{ks} A_{ks} G_{ks} G_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $A_{ks} A_{ks} G_{ks}^m C_e$	63	1982
134143 0	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGGGC TA	$G_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $G_{ds} G_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_e$	45	1593
134143 8	1504	1519	21319	21334	AGAATAGAGTTGC ACC	$A_{ks} G_{ks} A_{ks} A_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $^m C_{ks} A_{ks}^m C_{ks}^m C_e$	58	426
134144 0	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCTTT CA	$^m C_{ks} T_{ks} A_{ks} G_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $s A_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}$ $ds T_{ks} T_{ks}^m C_{ks} A_e$	55	659
134144 3	1614	1629	21429	21444	TCACSTTTCATAAT GT	$T_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ks} T_{ks} G_{ks} T_e$	41	2109
134144 4	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCATC TA	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $ds T_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_e$	39	1038
134144 5	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATATG GGA	$^m C_{ks} T_{ks} G_{ks} G_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $s^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $ds G_{ks} G_{ks} G_{ks} A_e$	36	1969
134145 2	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCTCT GG	$G_{ks} T_{ks}^m C_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $s A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds}$ $T_{ds}^m C_{ks} T_{ks} G_{ks} G_e$	49	429
134145 3	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTAC AGT	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} T_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $A_{ds}^m C_{ks} A_{ks} G_{ks} T_e$	64	196

134145 9	1074	1089	20889	20904	TGCCAAACCAATGT TT	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ks} T _{ks} T _e	43	2673
134146 1	N/A	N/A	9511	9526	AATATTGAGGCACT GG	A _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ds ^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} G _e	36	1538
134146 2	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCTG GTA	A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _d sG _{ks} G _{ks} T _{ks} A _e	56	527
134146 4	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGATA GTC	A _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} dsG _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} dsA _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _e	45	744
134146 5	2186	2201	22001	22016	GATGTAGTGGGAG TCG	G _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} G _e	42	743
134147 0	N/A	N/A	12416	12431	ACGGTGATCAAAT GTA	A _{ks} ^m C _{ks} G _{ks} G _{ds} T _{ds} G _d sA _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} dsT _{ks} G _{ks} T _{ks} A _e	41	2205
134147 2	N/A	N/A	12426	12441	CAGGGTGGTAACG GTG	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} G _{ds} G _{ds} T _d sG _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} dsG _{ks} G _{ks} T _{ks} G _e	39	2729
134147 8	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGTAT AG	T _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _e	13	1560
134148 0	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAATA AT	G _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} T _d s ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ks} A _{ks} T _e	15	2049
134148 6	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCTAT TG	A _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} dsA _{ks} T _{ks} T _{ks} G _e	3	2410

134149 4	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTTAAG AT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _d sA _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _d sA _{ks} G _{ks} A _{ks} T _e	34	2256
134149 6	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCTTC TC	G _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _e	68	937
134149 9	N/A	N/A	20489	20504	CATAACTTCATAGT GG	^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} G _{ks} G _e	16	866
134150 1	N/A	N/A	20109	20124	AAGACATTCTAGCC TG	A _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _d dsT _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G ds ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _e	40	2744
134150 6	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCAAG ACA	T _{ks} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} G _d s ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _e	44	2409
134151 7	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTCATT AG	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _d dsT _{ks} T _{ks} A _{ks} G _e	22	2351

Таблица 43

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соедин ения	SEQ ID NO: 1, старт овый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп- сайт	SEQ ID NO: 2, старт овый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп- сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавл ения	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _d dsT _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	88	121

124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	84	1526
134098 2	1490	1505	21305	21320	CCGTTTTGGGCTA ATG	^m C _{ks} ^m C _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} T _{ks} G _e	69	1360
134098 8	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTGG GCT	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} ^m C _d s ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _e	43	1671
134099 3	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTTT CAT	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} G _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d dsT _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k sT _e	68	194
134099 4	1598	1613	21413	21428	ATCTTATAAGACT ATA	A _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ds ^m C _{ds} T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _e	53	2661
134100 6	1627	1642	21442	21457	AAAATAGAGTCG GTCA	A _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} dsG _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _d sG _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _e	65	817
134100 8	808	823	15689	15704	TTGGTAAGTATTC CAT	T _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} dsA _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _e	28	2750
134100 9	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCAC CTT	T _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ds ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _k sT _e	59	506
134101 2	1719	1734	21534	21549	TGTCTAAACATCT CTG	T _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _e	69	507

134101 4	1711	1726	21526	21541	CATCTCTGGGACC AAG	${}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ ${}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{k}}$ ${}_s\text{G}_e$	42	117
134101 6	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTGG GAC	$\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m$ C_e	32	351
134102 0	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTTCG AAA	${}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{d}}$ ${}_s\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ ${}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}$ e	53	263
134102 5	1775	1790	21590	21605	GTAATAGCCAGTA CAG	$\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ ${}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}$ G_e	62	274
134102 7	1751	1766	21566	21581	CCTGTGTTAGCTT TAA	${}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_e$	66	1364
134102 8	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGTT CCT	$\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{d}}$ ${}_s\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}$ T_e	59	1909
134103 2	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGCC AGT	$\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{d}}$ ${}_s\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_e$	77	586
134103 5	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGGA GTC	$\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ ${}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_e$	77	820
134103 7	1783	1798	21598	21613	TTTCTTATGTAAT AGC	$\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ ${}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_e$	60	2128

134104 1	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAAC CAA	$G_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds}$ $T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $s A_{ds} A_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks} A_{ks} A_e$	70	1354
134104 6	2250	2265	22065	22080	AGGATAGTCCATG CAA	$A_{ks} G_{ks} G_{ks} A_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $ds G_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ks}^m C_{ks} A_{ks} A_e$	61	2690
134105 0	N/A	N/A	9332	9347	ATCCTATATACAT CCA	$A_{ks} T_{ks}^m C_{ks}^m C_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds}^m$ $C_{ds} A_{ds} T_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks} A_e$	75	1927
134105 2	N/A	N/A	9966	9981	TAGTGTAAGCTGA GAG	$T_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $ds A_{ds} A_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds}$ $s G_{ds} A_{ks} G_{ks} A_{ks} G_e$	82	1852
134105 4	N/A	N/A	9601	9616	CATATGTGAAGA GCTG	$^m C_{ks} A_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $ds A_{ds} G_{ks}^m C_{ks} T_{ks} G_e$	50	683
134105 5	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAGG CAC	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $ds G_{ds} G_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_e$	62	1772
134106 1	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGATCA AAT	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds}^m C_{ds}$ $G_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $ds^m C_{ds} A_{ks} A_{ks} A_{ks} T_e$	32	2345
134106 2	N/A	N/A	11548	11563	TCTCTTGACAATG GTT	$T_{ks}^m C_{ks} T_{ks}^m C_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ks} G_{ks} T_{ks} T_e$	84	1389
			11573	11588			100	
134108 0	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTCT TCA	$G_{ks} T_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $^m C_{ds} T_{ks} T_{ks}^m C_{ks} A_e$	71	1481

134108 7	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAACCT TCC	$T_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks}^m C_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ks} T_{ks}$ $^m C_{ks}^m C_e$	24	2026
134108 8	N/A	N/A	16127	16142	CATAATAATAGCT CTA	$^m C_{ks} A_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G$ $ds^m C_{ds} T_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A$ e	55	2511
134109 3	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCC AAA	$T_{ks} G_{ks}^m C_{ks} T_{ds} G_{ds}$ $^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ks} A_{ks} A_{ks}$ sAe	56	1665
134109 7	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTATC TTC	$T_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} A_{ds} T$ $ds A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $T_{ds}^m C_{ks} T_{ks} T_{ks}^m C_e$	28	1093
134109 9	N/A	N/A	17994	18009	GAAGTTAGTATAG TTA	$G_{ks} A_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} T$ $ds A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} G_{ks} T_{ks} T_{ks} A_e$	75	1327
134110 0	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATACCC AGG	$T_{ks}^m C_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds}^m$ $C_{ds}^m C_{ds}^m C_{ks} A_{ks} G_{ks}$ sGe	48	319
134110 5	N/A	N/A	19912	19927	TGCATCTTAAGAT ACC	$T_{ks} G_{ks}^m C_{ks} A_{ds} T_{ds}$ $^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} A_{ds} T_{ks} A_{ks}^m C_{ks}$ $^m C_e$	37	2050
134111 3	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAG TAA	$T_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} A_{ds} A$ $ds T_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} G_{ks} T_{ks} A_{ks} A$ e	65	1489
134111 4	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCT AGC	$A_{ks} T_{ks}^m C_{ks} A_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds}$	52	1488

						$T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} A_{ks} G_{ks}$ ${}^m C_e$		
134111 9	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGCTA GTG	$T_{ks} T_{ks} G_{ks} A_{ds} {}^m C_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds}$ ${}^m C_{ds} T_{ds} A_{ks} G_{ks} T_{ks}$ G_e	50	28
134112 7	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACTT CAT	$T_{ks} {}^m C_{ks} A_{ks} T_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} {}^m$ $C_{ds} T_{ds} T_{ks} {}^m C_{ks} A_{ks}$ T_e	54	633
134113 0	N/A	N/A	13956	13971	TACCTCTAAGTTA GCC	$T_{ks} A_{ks} {}^m C_{ks} {}^m C_{ds} T_{ds}$ ${}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} A_{ks} G_{ks} {}^m C_{ks}$ ${}^m C_e$	30	2249
134113 2	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTTC TCC	$T_{ks} G_{ks} T_{ks} G_{ds} A_{ds} T$ $ds T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} {}^m C_{ks} T_{ks} {}^m C_{ks} {}^m C$ e	52	2020
134113 3	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGCC AACA	$G_{ks} A_{ks} A_{ks} T_{ds} A_{ds} G$ $ds {}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} {}^m$ $C_{ds} {}^m C_{ds} A_{ks} A_{ks} {}^m C_k$ $s A_e$	30	1708
134114 1	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGTCC ACC	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} G_{ds} {}^m C_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_d$ $s {}^m C_{ds} {}^m C_{ks} A_{ks} {}^m C_{ks}$ ${}^m C_e$	67	1978
134114 7	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATGTA AGC	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} T_{ds} G_{ds} T$ $ds T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $T_{ds} A_{ks} A_{ks} G_{ks} {}^m C_e$	71	1511
134115 2	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAAA CCT	$G_{ks} A_{ks} A_{ks} {}^m C_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} A_{ks} {}^m C_{ks} {}^m C_k$ $s T_e$	64	266

134115 9	1313	1328	21128	21143	AGTCTTAAACCTT CCC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	61	1979
134116 3	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGAA CAG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}$ G_e	50	1045
134116 8	1323	1338	21138	21153	CTACTTGAACAGT CTT	${}^mC_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}$ T_e	71	734
134120 5	1335	1350	21150	21165	CAGATTGGAATGC TAC	${}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^mC_e$	61	1590
134121 6	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAG ATTG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $sA_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{ks}$ G_e	67	267
134122 3	696	711	12114	12129	GACATGAGGTTTT GAT	$G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}T_e$	55	647
134124 4	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCAT GGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^mC_e$	74	890
134133 5	1357	1372	21172	21187	TTGATATTCTGTG GCA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $sT_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}A_e$	76	1202
134135 3	1366	1381	21181	21196	GTGTTCTTGTTGA TAT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_e$	66	1514

134141 3	1391	1406	21206	21221	GATCTCTTAGCTG TGC	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}$ mC_e	70	502
134142 4	794	809	15675	15690	ATCTATCAGACTT CTT	$A_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}$ T_e	51	2728
134142 5	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGATA AAG	${}^mC_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}$ ${}_sT_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}G$ e	51	33
134143 3	1464	1479	21279	21294	AGGCTAGGGAAA TCTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}$ T_e	55	892
134143 4	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAG CTGC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G$ $dsA_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^mC_e$	59	1748
134143 9	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCATA ATG	$G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_d$ ${}_s{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_d$ ${}_sA_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}$ G_e	21	1907
134144 2	1498	1513	21313	21328	GAGTTGCACCGTT TTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G$ $ds{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}G_e$	62	1983
134144 8	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGGA TATA	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^m$ $C_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}A$ e	55	1674
134145 8	2194	2209	22009	22024	TTAGTCTTGATGT AGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^m$ $C_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_d$ ${}_sG_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_e$	61	1366

134146 3	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGTT ATT	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_{ds}^m C_{ds}$ $s A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{ks} T_{ks} T_e$	58	899
134146 8	N/A	N/A	14204	14219	CAGATTATTATGT GAT	$m C_{ks} A_{ks} G_{ks} A_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $s G_{ds} T_{ks} G_{ks} A_{ks} T_e$	38	2723
134147 1	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAAT GTT	$G_{ks} T_{ks} G_{ks}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $s A_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $ds A_{ds} A_{ds} T_{ks} G_{ks} T_{ks}$ T_e	56	1042
134147 3	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGAA TTGT	$G_{ks} A_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $ds G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds} T_{ks} T_{ks} G_{ks} T_e$	28	1156
134147 5	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTGC CAC	$T_{ks} G_{ks} A_{ks}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $ds G_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks} A_{ks}$ $m C_e$	45	1233
134148 5	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGTA GGA	$T_{ks} A_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $ds^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $s T_{ds} A_{ks} G_{ks} G_{ks} A_e$	55	2808
134148 7	N/A	N/A	15491	15506	TTAATGCCACCCT ACC	$T_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $ds^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds}$ $m C_{ds}^m C_{ds} T_{ks} A_{ks}^m C_{ds}$ $ks^m C_e$	20	2304
134148 9	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAATG CAG	$T_{ks} G_{ks} A_{ks} T_{ds} A_{ds}^m$ $C_{ds} A_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $s A_{ds} T_{ds} G_{ks}^m C_{ks} A_{ks}$ G_e	58	2370
134149 0	N/A	N/A	19916	19931	GGAGTGCATCTTA AGA	$G_{ks} G_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $ds^m C_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}$ $ds T_{ds} A_{ks} A_{ks} G_{ks} A_e$	40	2810

134149 1	N/A	N/A	19904	19919	AAGATACCCAGG TTGC	A _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _e	69	2712
134149 7	N/A	N/A	18690	18705	CTTTGAGACTCTT GTT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} T _{ks} T _e	57	2583
134150 2	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTCAG CCC	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _d _s A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	32	164
134150 4	N/A	N/A	20197	20212	ACATTGCAGTTAT TAG	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _e	52	2309
134151 2	N/A	N/A	12794	12809	AAGAGTCAGTATC CTC	A _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} _s T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _e	67	2572
134151 4	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTGAC TAA	A _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} A _e	16	2144
134151 5	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTAAG AGT	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _d _s G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} e	21	2240

Таблица 44

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGT AAGTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _d s T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A ds G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	79	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCA TTCAGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _d s A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	83	1526
1340981	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTT TGGGC	T _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T ds T _{ds} G _{ks} G _{ks} G _{ks} ^m C _e	50	1749
1340983	1499	1514	21314	21329	AGAGTTGCAC CGTTTT	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} T _d s G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} T _{ks} T _e	78	34
1340991	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGT ATTCC	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d s T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	48	1272
1340995	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCAC CTTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _e	75	272
1340998	1600	1615	21415	21430	GТАТСТТАТАА GACTA	G _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T ds T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _e	72	1595
1341000	1624	1639	21439	21454	АТАGAGTCGG TCACCT	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _d s T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _e	67	584

1341002	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGG GACCAA	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G dsA _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} A e	65	195
1341004	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAG TCGGTC	T _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _e	74	895
1341011	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAG CTTTA	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} T _{ks} A _e	75	1442
1341013	1721	1736	21536	21551	ATTGTCTAAAC ATCTC	A _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C dsT _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _e	71	585
1341017	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTG ATTCGA	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _d sT _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} G _{ks} A _e	52	419
1341030	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGT AATAG	G _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T dsT _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A dsA _{ks} T _{ks} A _{ks} G _e	44	897
1341033	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGT GGGAG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} T dsG _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} G _{ks} A _{ks} G _e	62	976
1341039	1780	1795	21595	21610	CTTATGTAATA GCCAG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G dsT _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _e	70	664
1341042	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATAT ACATC	^m C _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T dsA _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} ^m C e	29	2788
1341043	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGT CCATGC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ds} A dsT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _e	78	354

1341044	2353	2368	22168	22183	АТААСТАСАА GAGGTT	$A_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $s A_{ds} G_{ks} G_{ks} T_{ks} T_e$	67	1133
1341053	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAА GCTGAG	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $s G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}^m$ $C_{ds} T_{ks} G_{ks} A_{ks} G_e$	71	2155
1341056	N/A	N/A	9516	9531	АСАСТААТАТТ GAGGC	$A_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} A_{ks} G_{ks} G_{ks}^m C_e$	68	1928
1341057	N/A	N/A	9603	9618	САСАТАТGTG AAGAGC	$^m C_{ks} A_{ks}^m C_{ks} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $s A_{ds} G_{ks} A_{ks} G_{ks}^m C_e$	74	760
1341060	N/A	N/A	12421	12436	TGGТААСGGT GATCAA	$T_{ks} G_{ks} G_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $s^m C_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $A_{ds} T_{ks}^m C_{ks} A_{ks} A_e$	35	67
1341068	N/A	N/A	11546	11561	TCTTGАСААТG GTTGC	$T_{ks}^m C_{ks} T_{ks} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $ds^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $G_{ds} T_{ks} T_{ks} G_{ks}^m C_e$	77	2199
1341071	N/A	N/A	15494	15509	GCATTAATGC CACCCТ	$G_{ks}^m C_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $ds A_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks}$ T_e	51	1012
1341075	608	623	N/A	N/A	АСААТАТGGG ATGAGG	$A_{ks}^m C_{ks} A_{ks} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $s T_{ds} G_{ks} A_{ks} G_{ks} G_e$	76	1579
1341076	N/A	N/A	14914	14929	АСАТТАGСАА GCTAAG	$A_{ks}^m C_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $ds G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $s^m C_{ds} T_{ks} A_{ks} A_{ks} G_e$	41	2065
1341077	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCC ААССА	$T_{ks} G_{ks}^m C_{ks} T_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $ds T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds} A_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks} A_e$	73	1432

1341081	N/A	N/A	16223	16238	CTTTTATAGA CTGGG	${}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{d}}$ ${}_{\text{s}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{e}}$	44	857
1341084	N/A	N/A	16384	16399	AATCCCAACC AAACTT	$\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ ${}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ ${}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}$ T_{e}	13	2755
1341089	N/A	N/A	16129	16144	TCCATAATAAT AGCTC	$\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{d}}$ ${}_{\text{s}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{e}}$	66	546
1341092	N/A	N/A	18095	18110	AATTGATACA CCAATG	$\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{d}}$ ${}_{\text{s}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{d}}$ ${}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{e}}$	53	2525
1341096	N/A	N/A	17990	18005	TTAGTATAGTT ATCTT	$\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{e}}$	45	2366
1341101	N/A	N/A	19909	19924	ATCTTAAGAT ACCCAG	$\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{d}}$ ${}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{e}}$	71	397
1341102	N/A	N/A	18693	18708	AGACTTTGAG ACTCTT	$\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ ${}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{e}}$	41	2804
1341103	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAA GATAC	$\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ ${}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{e}}$	29	2806
1341115	N/A	N/A	20190	20205	AGTTATTAGA AGTCAG	$\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{d}}$ ${}_{\text{s}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{e}}$	56	2746
1341118	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGAC ATTCTA	$\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{e}}$	84	1565

1341120	1084	1099	20899	20914	CTGCTGCTAGT GCCAA	${}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{e}}$	66	1743
1341121	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCAC CTTGAC	$\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{sT}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{dsT}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{e}}$	7	2284
1341126	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGG ACTTC	${}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{sA}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{e}}$	57	711
1341131	N/A	N/A	14196	14211	TATGTGATTGA GTTCT	$\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{sT}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{e}}$	43	2367
1341137	N/A	N/A	12797	12812	TGTAAGAGTC AGTATC	$\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{sA}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{e}}$	46	2652
1341138	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCA AGCCAA	$\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{e}}$	33	1864
1341143	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTT GTCCA	$\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{s}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{dsT}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{e}}$	58	109
1341145	1256	1271	21071	21086	GCTTTTGTCCA CCTTT	$\text{G}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{dsG}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{ds}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{e}}$	81	1744
1341150	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTT AAACC	$\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{dsA}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{e}}$	61	344

1341154	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAA CCTTCC	${}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m$ C _e	74	30
1341160	698	713	12116	12131	GAGACATGAG GTTTTG	$\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^s\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_e$	61	725
1341166	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAA CAGTCT	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}^ds\text{A}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_e$	60	811
1341184	1329	1344	21144	21159	GGAATGCTAC TTGAAC	$\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_e$	68	1201
1341194	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGG AATGCT	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}^s\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_e$	66	1746
1341266	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATG GCTACA	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^ds{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_e$	58	657
1341295	1354	1369	21169	21184	ATATTCTGTGG CATGG	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}^ds\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_e$	58	968
1341318	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCT GTGGC	$\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^ds\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_e$	73	1280
1341392	1367	1382	21182	21197	TGTGTTCTTGT TGATA	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^ds\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_e$	65	1591
1341400	796	811	15677	15692	CCATCTATCAG ACTTC	${}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}^s\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m$ C _e	60	415

1341421	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATA AAGCTG	G _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} A _d sG _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _e dsG _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _e	67	1826
1341426	1393	1408	21208	21223	TTGATCTCTTA GCTGT	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} T _{ds} ^m C _e dsT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} T _e	64	658
1341431	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAG GTTGAG	A _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} A _{ks} G _e	71	425
1341432	1491	1506	21306	21321	ACCGTTTTGGG CTAAT	A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} A _{ks} A _{ks} T _e	73	1438
1341435	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGG GAAATC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _d sA _{ds} A _{ks} A _{ks} T _{ks} ^m C _e	68	1048
1341441	1616	1631	21431	21446	GGTCACCTTTC ATAAT	G _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ks} A _{ks} T _e	49	1985
1341449	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTAC AGTTCC	T _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	58	1987
1341451	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCC AGTACA	T _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _e	34	352
1341456	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCA AGGATA	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} G _e dsA _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _e dsG _{ds} G _{ks} A _{ks} T _{ks} A _e	57	1830
1341457	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTC TGGGA	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} G _{ks} A _e	57	2259

1341466	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTG ATGTA	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} T _{ks} A _e	48	1521
1341474	N/A	N/A	11578	11593	GTTATTCTCTT GACAA	G _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} A _e	35	2575
1341482	N/A	N/A	16292	16307	TTAGTTAGAAT AGTCT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _d sG _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _e	67	1714
1341488	N/A	N/A	19905	19920	TAAGATACCC AGGTTG	T _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} T _{ks} G _e	58	2790
1341492	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAAC CAATGT	A _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _e	60	1120
1341495	N/A	N/A	17995	18010	TGAAGTTAGT ATAGTT	T _{ks} G _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} T _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sA _{ks} G _{ks} T _{ks} T _e	70	1405
1341498	N/A	N/A	19999	20014	CAGTTTTCTC ATGAT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} dsT _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} A _{ks} T _e	65	2331
1341500	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAG GTAAAG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _d sT _{ds} A _{ks} A _{ks} A _{ks} G _e	55	2448
1341503	N/A	N/A	20388	20403	CTATAGTAATC ACAAG	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} dsT _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _{ks} G _e	53	1644
1341510	1091	1106	20906	20921	CGTTTGACTGC TGCTA	^m C _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} dsA _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} dsT _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _e	75	264

1341513	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTA AGTTA	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} T _{ks} A _e	41	2363
1341516	N/A	N/A	13949	13964	AAGTTAGCCC CCAGGA	A _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} A _d sG _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} G _{ks} A _e	23	2811

Таблица 45

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTA AGTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	79	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} dsA _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	80	1526
1340980	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGG GATGA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _d sG _{ds} A _{ks} T _{ks} G _{ks} A _e	52	1735
1340985	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGG CTAA	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} dsG _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} A _e	71	1516
1340986	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCA CCGTT	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} dsT _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} G _{ks} T _{ks} T _e	71	192

1340989	812	827	15693	15708	CTTATTGGTAAG TATT	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_e$	24	1350
1340992	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCAC CTTTC	$\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m$ C_e	74	350
1340996	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATA AGAC	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_e$	24	1751
1340999	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTC ATAA	${}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}$ A_e	67	36
1341003	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGG TCACC	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^m\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m$ C_e	58	662
1341007	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAG TCGGT	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}^m\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_e$	71	973
1341010	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCA AGGAT	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}^m\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_e$	62	1908
1341015	1713	1728	21528	21543	AACATCTCTGGG ACCA	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}$ A_e	61	273
1341021	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTA CAGTT	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}$ T_e	61	118

1341022	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATA GCCA	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _e	76	742
1341023	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCT TTTC	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} T _{ks} ^m C _e	59	1597
1341024	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCC AGTAC	A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} A _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d sA _{ds} G _{ks} T _{ks} A _{ks} ^m C _e	63	430
1341034	2191	2206	22006	22021	GTCTTGATGTAG TGGG	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} G _{ks} G _e	70	1132
1341040	1081	1096	20896	20911	CTGCTAGTGCCA AACC	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	67	1510
1341045	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAG TCCAT	^m C _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _e	64	510
1341048	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAA AAGCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _e	80	120
1341049	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAA GAGG	T _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} A _d s ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _d sA _{ds} G _{ks} A _{ks} G _{ks} G _e	43	1289
1341051	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAAC CAATG	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} T _{ks} G _e	61	1198

1341059	N/A	N/A	9518	9533	CTACACTAATAT TGAG	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_e$	10	59
1341065	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGT GAACG	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_d$ ${}_s\text{G}_{ds}\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{G}_e$	56	844
1341066	N/A	N/A	12423	12438	GGTGGTAACGG TGATC	$\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_d$ ${}_s\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_e$	47	2591
1341072	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGC CACC	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_d$ ${}_s{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m$ C_e	40	1168
1341074	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGA GTTC	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_d$ ${}_s\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_e$	30	2431
1341078	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCA AGCTA	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}$ A_e	48	309
1341086	N/A	N/A	16131	16146	GCTCCATAATAA TAGC	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}$ ${}_ds\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}{}^m$ C_e	8	2665
1341091	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTT ATCT	$\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_d$ ${}_s\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}$ ${}_ds\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_e$	71	1171
1341094	N/A	N/A	18097	18112	GAAATTGATAC ACCAA	$\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_d$ ${}_s\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_e$	64	315
1341104	N/A	N/A	19910	19925	CATCTTAAGATA CCCA	${}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_d$	76	475

						$sA_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks}$ A_e		
1341106	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGA GACTC	$A_{ks} A_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ds}^m$ $C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} A_d$ $sG_{ds} A_{ks}^m C_{ks} T_{ks}^m C_e$	67	1250
1341109	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGT GCCA	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks} G_{ds}^m C_{ds}$ $T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} G_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks}$ A_e	57	1821
1341111	N/A	N/A	20116	20131	CAGCATCAAGA CATTC	$mC_{ks} A_{ks} G_{ks}^m C_{ds} A_d$ $sT_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $A_{ds}^m C_{ds} A_{ks} T_{ks} T_{ks}^m$ C_e	70	2191
1341112	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTA AGGTA	$A_{ks} A_{ks} T_{ks}^m C_{ds} A_{ds}^m$ $C_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_d$ $sA_{ds} G_{ks} G_{ks} T_{ks} A_e$	63	1333
1341117	N/A	N/A	20192	20207	GCAGTTATTAGA AGTC	$G_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_d$ $sA_{ds} A_{ks} G_{ks} T_{ks}^m C_e$	67	398
1341124	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCA CCTTG	$G_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds}$ $A_{ds}^m C_{ds}^m C_{ks} T_{ks} T_{ks}$ G_e	62	1002
1341128	N/A	N/A	20486	20501	AACTTCATAGTG GACT	$A_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds} T_{ds}^m$ $C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} T_d$ $sG_{ds} G_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_e$	70	2555
1341129	N/A	N/A	20422	20437	ACAGTAAAATT ATGCC	$A_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_d$ $sA_{ds} T_{ks} G_{ks}^m C_{ks}^m C_e$	62	477
1341135	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGCC CCCA	$T_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds}^m$	0	928

1341173	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTAC TTGA	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $sT_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_e$	56	1279
1341232	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATT GGAAT	$G_{ks}G_{ks}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_d$ $sG_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}T_e$	28	1980
1341255	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATG GCTA	$T_{ks}T_{ks}^mC_{ks}T_{ds}G_{ds}T$ $dsG_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_d$ $sG_{ds}G_{ks}^mC_{ks}T_{ks}A_e$	59	812
1341271	1355	1370	21170	21185	GATATTCTGTGG CATG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_d$ $s^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ks}A_{ks}T_{ks}G_e$	71	1046
1341321	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCT GTGG	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}A_d$ $sT_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}G_e$	64	1358
1341323	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCA GACT	$T_{ks}T_{ks}^mC_{ks}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}^mC_{ks}$ T_e	43	571
1341427	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTT AGCT	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}^mC_{ks}T$ e	59	813
1341428	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGC ACTC	$T_{ks}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G$ $ds^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ks}^mC_{ks}T_{ks}^mC$ e	52	190
1341436	1421	1436	21236	21251	AGGTTGAGATA AAGCT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}T_{ds}G_d$ $sA_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A$ $dsA_{ks}G_{ks}^mC_{ks}T_e$	71	1904

1341437	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCA GGTTG	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $sG_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_e$	74	581
1341446	1488	1503	21303	21318	GTTTTGGGCTAA TGAA	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_e$	47	1204
1341447	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTT TGGG	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_e$	45	1827
1341450	1726	1741	21541	21556	CTAAAATTGTCT AAAC	${}^mC_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC$ $dsT_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^mC_e$	7	2590
1341454	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATT GATT	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_e$	56	2463
1341455	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTC TGGG	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}$ G_e	42	2287
1341460	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTAT ATAC	${}^mC_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}G$ $dsA_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T$ $dsA_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^m$ C_e	11	2812
1341467	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAG TCGGA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T$ $ds{}^mC_{ks}G_{ks}G_{ks}A_e$	53	587
1341469	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTA AGCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sA_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A$ $dsA_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}T_e$	40	2346
1341476	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTG ATAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_e$	38	1700

1341477	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAG TTCTA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}A_e$	48	2499
1341479	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTT CTCA	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_d$ $sT_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}A_e$	59	2295
1341481	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGT ATAGT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_e$	61	1483
1341483	N/A	N/A	16282	16297	TAGTCTTCAGCA AAGT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $dsA_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_e$	36	2632
1341484	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACCTCCA GCAG	$A_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}A_{ds}$ $sA_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $s{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}$ ksG_e	36	1948
1341493	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTAA GATA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}A_e$	12	2130
1341505	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCCA GGTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $sT_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $C_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_e$	51	163
1341507	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATC AGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_e$	51	2651
1341509	N/A	N/A	14165	14180	GCAAGCCAACA GAGAG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}$ G_e	38	2556
1341511	N/A	N/A	14175	14190	GCCTTGAATAGC AAGC	$G_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$	38	2063

						$ds^m C_{ds} A_{ks} A_{ks} G_{ks}^m$		
						C_e		

Таблица 46

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAG TCA	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $s T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $ds G_{ds} T_{ks}^m C_{ks} A_k$	79	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	$G_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $s A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $T_{ds}^m C_{ds} A_{ks} G_{ks} T_k$	87	1526
134164 8	1251	1266	21066	21081	TGTCCACSTTTAAA TG	$T_{ks} G_{ks} T_{ks}^m C_{ds} C_{ys} A_{ds}$ $ds^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $s A_{ds} A_{ds} A_{ks} T_{ks} G_k$	17	1666
134165 4	1317	1332	21132	21147	GAACAGTCTTAAA CCT	$G_{ks} A_{ks} A_{ks}^m C_{ds} A_{ys}$ $G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $ds A_{ds} A_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks} T_k$	75	266
134165 8	1313	1328	21128	21143	AGTCUTAAACSTT CCC	$A_{ks} G_{ks} T_{ks}^m C_{ds} U_{ys} T_{ds}$ $ds A_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $ds T_{ds} T_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks}^m$ C_k	52	2813
134166 1	1321	1336	21136	21151	ACTTGAACAGTCTT AA	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks} T_{ds} G_{ys} A_{ds}$ $ds A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $ds T_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{ks} A_k$	29	578

134166 3	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCCTGT GT	T _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} C _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	46	1745
134166 8	1335	1350	21150	21165	CAGAUTGGAATGC TAC	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} A _{ks} ^m C _k	70	2814
134167 2	1329	1344	21144	21159	GGAAUGCTACTTG AAC	G _{ks} G _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} G _d ds ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _d dsT _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	62	2815
134167 7	1325	1340	21140	21155	TGCTACTTGAACA GTC	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _d s ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _k	65	889
134168 5	1342	1357	21157	21172	ATGGCTACAGATT GGA	A _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} C _{ys} T _d sA _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	44	111
134169 1	1357	1372	21172	21187	TTGAUATTCTGTGG CA	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} A _d sT _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d dsG _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	60	2816
134169 2	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGCTA CAG	T _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ys} ^m C _d dsA _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	5	579
134169 7	1353	1368	21168	21183	TATTCTGTGGCATG GC	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} C _{ys} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} ^m C _k	55	890
134169 8	1366	1381	21181	21196	GTGTUCTTGTTGAT AT	G _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} U _{ys} ^m C _d dsT _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _d dsA _{ds} T _{ks} A _{ks} T _k	52	2817
134170 2	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTTAGC TG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} T _d ds ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _d sA _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _k	32	736

134170 3	1388	1403	21203	21218	CTCTUAGCTGTGC ACT	$mC_{ks}T_{ks}mC_{ks}T_{ds}U_{ys}$ $A_{ds}G_{ds}mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}mC_{ds}A_{ks}mC_{ks}T_k$	67	2818
134171 3	1421	1436	21236	21251	AGGTUGAGATAAA GCT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}$ $sA_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}mC_{ks}T_k$	58	2819
134171 6	696	711	12114	12129	GACAUGAGGTTTT GAT	$G_{ks}A_{ks}mC_{ks}A_{ds}U_{ys}$ $G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sT_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}T_k$	34	2820
134171 9	1416	1431	21231	21246	GAGAUAAAGCTGC CTG	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}$ $dsA_{ds}A_{ds}G_{ds}mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}mC_{ds}mC_{ks}T_{ks}G_k$	39	2821
134172 6	1426	1441	21241	21256	TGTCCAGGTTGAG ATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}mC_{ds}C_{ys}A_{ds}$ $dsG_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}A_k$	41	191
134172 7	1464	1479	21279	21294	AGGCUAGGGAAAT CTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}mC_{ds}U_{ys}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $dsA_{ds}T_{ds}mC_{ks}T_{ks}T_k$	41	2822
134172 9	1494	1509	21309	21324	TGCACCGTTTTGGG CT	$T_{ks}G_{ks}mC_{ks}A_{ds}C_{ys}m$ $C_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}G_{ks}mC_{ks}T_k$	55	1671
134173 4	1490	1505	21305	21320	CCGTUTTGGGCTA ATG	$mC_{ks}mC_{ks}G_{ks}T_{ds}U_{ys}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}mC_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_k$	51	2823
134173 9	1623	1638	21438	21453	TAGAGTCGGTCAC CTT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}$ $s mC_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}mC_{ds}$ $sA_{ds}mC_{ds}mC_{ks}T_{ks}T_k$	55	506
134174 3	1598	1613	21413	21428	ATCTUATAAGACT ATA	$A_{ks}T_{ks}mC_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}m$ $C_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}A_k$	35	2824

134174 5	1498	1513	21313	21328	GAGTUGCACCGTT TTG	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} U _{ys} G _d s ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} G _k	63	2825
134175 3	1615	1630	21430	21445	GTCACCTTTCATAA TG	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} C _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A dsT _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{ks} G _k	40	1907
134175 5	1619	1634	21434	21449	GTCGGTCACCTTTC AT	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} G _{ds} G _{ys} T ds ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T k	66	194
134175 8	1627	1642	21442	21457	AAAAUAGAGTCGG TCA	A _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} A dsG _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	62	2826
134175 9	1711	1726	21526	21541	CATCUCTGGGACC AAG	^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	42	2827
134176 3	1715	1730	21530	21545	TAAACATCTCTGG GAC	T _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} C _{ys} A _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{ks} ^m C _k	49	351
134177 4	1705	1720	21520	21535	TGGGACCAAGGAT ATA	T _{ks} G _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} A _k	51	1674
134177 7	796	811	15677	15692	CCATCTATCAGACT TC	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} C _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G dsA _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C k	56	415
134178 0	1770	1785	21585	21600	AGCCAGTACAGTT CCT	A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _k	65	1909

134178 5	1751	1766	21566	21581	CCTGUGTTAGCTTT AA	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} U _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ds T _{ds} T _{ds} T _{ks} A _{ks} A _k	28	2828
134178 6	1719	1734	21534	21549	TGTCUAAACATCT CTG	T _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} A _{ds} ds A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _k	44	2829
134178 8	1783	1798	21598	21613	TTTCUTATGTAATA GC	T _{ks} T _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} T _{ds} ds A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	50	2830
134179 3	1775	1790	21590	21605	GTAAUAGCCAGTA CAG	G _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} A _{ds} s G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} s T _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	62	2831
134179 6	1779	1794	21594	21609	TTATGTAATAGCC AGT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	56	586
134180 0	2187	2202	22002	22017	TGATGTAGTGGGA GTC	T _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} s A _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _k	43	820
134180 5	2194	2209	22009	22024	TTAGUCTTGATGTA GT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} ds T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ds T _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	50	2832
134180 9	2350	2365	22165	22180	ACTACAAGAGGTT ATT	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} C _{ys} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} ds T _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} T _k	29	899
134181 0	2250	2265	22065	22080	AGGAUAGTCCATG CAA	A _{ks} G _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} A _{ds} ds G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ds T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	55	2833
134182 2	N/A	N/A	9514	9529	ACTAATATTGAGG CAC	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} T _{ds} ds A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _k	42	1772

134182 5	N/A	N/A	9332	9347	ATCCUATATACAT CCA	A _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _k	64	2834
134182 8	N/A	N/A	9601	9616	CATAUGTGAAGAG CTG	^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} U _{ys} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _d sA _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _k	39	2835
134183 1	N/A	N/A	11578	11593	GTTAUTCTCTTGAC AA	G _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} U _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	29	2836
134183 3	N/A	N/A	9966	9981	TAGTGTAAGCTGA GAG	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks} G _k	31	1852
134183 6	808	823	15689	15704	TTGGUAAGTATTC CAT	T _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} U _{ys} A _d sA _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _d s ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	13	2837
134183 9	N/A	N/A	11546	11561	TCTTGACAATGGTT GC	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} A _d ds ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	67	2199
134185 0	N/A	N/A	14197	14212	TTATGTGATTGAGT TC	T _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _d sG _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	35	2431
134185 6	N/A	N/A	12419	12434	GTAACGGTGATCA AAT	G _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} C _{ys} G _d sG _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} T _k	21	2345
134186 3	N/A	N/A	15496	15511	CTGCATTAATGCC ACC	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	52	1168
134186 4	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTGCG AAA	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} A _k	37	263

134186 7	N/A	N/A	14916	14931	ATACATTAGCAAG CTA	A _{ks} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _k	36	309
134187 1	N/A	N/A	16289	16304	GTTAGAATAGTCTT CA	G _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} A _d sA _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	42	1481
134187 3	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGTA GGA	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} A _d s ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	30	2808
134187 6	N/A	N/A	16127	16142	CATAATAATAGCT CTA	^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _k	33	2511
134187 8	N/A	N/A	16382	16397	TCCCAACCAAACCT TCC	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	43	2026
134188 5	N/A	N/A	17994	18009	GAAGUTAGTATAG TTA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} T _d sA _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} dsG _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	43	2838
134189 2	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCC AAA	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _d s ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} A _k	50	1665
134189 3	N/A	N/A	17989	18004	TAGTATAGTTATCT TC	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	13	1093
134189 8	N/A	N/A	19912	19927	TGCAUCTTAAGAT ACC	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _d sA _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	51	2839
134190 3	N/A	N/A	18690	18705	CTTTGAGACTCTTG TT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} dsT _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	15	2583

134190 5	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAATG CAG	T _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	38	2370
134191 0	N/A	N/A	19904	19919	AAGAUACCCAGGT TGC	A _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	37	2840
134191 3	608	623	N/A	N/A	ACAAUATGGGATG AGG	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _d _s T _{ds} G _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	70	2841
134191 6	N/A	N/A	19908	19923	TCTTAAGATACCC AGG	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	51	319
134191 8	N/A	N/A	19916	19931	GGAGUGCATCTTA AGA	G _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} A _k	32	2842
134192 0	N/A	N/A	20112	20127	ATCAAGACATTCT AGC	A _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} A _{ys} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	37	1488
134192 7	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAAC CAA	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	65	1354
134192 9	N/A	N/A	20385	20400	TAGTAATCACAAG TAA	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ys} A _d _s T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _d _s A _{ds} G _{ds} T _{ks} A _{ks} A _k	38	1489
134193 1	N/A	N/A	20197	20212	ACATUGCAGTTAT TAG	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} U _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ks} A _{ks} G _k	26	2843

134193 6	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTCAG CCC	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	29	164
134194 0	N/A	N/A	20482	20497	TCATAGTGGACTTC AT	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	44	633
134194 6	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAAT GTT	G _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} C _{ys} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	30	1042
134195 1	N/A	N/A	12801	12816	AGGCUGTAAGAGT CAG	A _{ks} G _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _d sG _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	52	2844
134195 5	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTGACT AA	A _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} C _{ys} A _d s ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} A _{ks} A _k	0	2144

Таблица 47

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _d sT _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} dsG _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	86	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _d sA _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	87	1526

1341649	1314	1329	21129	21144	CAGTCTTAAACC TTCC	${}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{C}_{ys}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_k$	59	30
1341652	1318	1333	21133	21148	TGAACAGTCTTA AACC	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{C}_{ys}\text{A}_{ds}$ ${}_s\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_k$	57	344
1341655	1256	1271	21071	21086	GCTTUTGTCCAC CTTT	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{U}_{ys}\text{T}_{ds}$ ${}_s\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}_s{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_k$	75	2845
1341666	1309	1324	21124	21139	TTAAACCTTCCC TGTG	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ys}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}_s{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_k$	23	2807
1341669	1326	1341	21141	21156	ATGCUACTTGAA CAGT	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{U}_{ys}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}_s\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_k$	46	2846
1341671	1330	1345	21145	21160	TGGAATGCTACT TGAA	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ys}\text{T}_{ds}$ ${}_s\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}_s\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_k$	79	2203
1341673	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAAT GCTA	$\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_{ys}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}$ ${}_s\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_k$	70	1668
1341674	1322	1337	21137	21152	TACTUGAACAGT CTTA	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{U}_{ys}\text{G}_{ds}$ ${}_s\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}_s\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_k$	38	2847
1341686	1344	1359	21159	21174	GCATGGCTACAG ATTG	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ys}$ $\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_k$	76	267
1341689	1354	1369	21169	21184	ATATUCTGTGGC ATGG	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{U}_{ys}{}^m\text{C}_{ds}$ ${}_s\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_k$	63	2848

1341693	1358	1373	21173	21188	GTTGATATTCTG TGGC	G _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} ^m C _k	68	1280
1341694	1349	1364	21164	21179	CTGTGGCATGGC TACA	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ys} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} A _k	35	657
1341701	1389	1404	21204	21219	TCTCUTAGCTGT GCAC	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _k	49	2849
1341706	1367	1382	21182	21197	TGTGUTCTTGTT GATA	T _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} U _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} A _k	41	2850
1341707	698	713	12116	12131	GAGACATGAGG TTTTG	G _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} C _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} G _k	61	725
1341708	1395	1410	21210	21225	ACTTGATCTCTT AGCT	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d T _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} T _k	39	813
1341709	1418	1433	21233	21248	TTGAGATAAAGC TGCC	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	51	1670
1341717	1422	1437	21237	21252	CAGGUTGAGAT AAAGC	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} G _{ds} U _{ys} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _d T _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	55	2851
1341722	1466	1481	21281	21296	AGAGGCTAGGG AAATC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _d T _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	48	1048
1341723	1429	1444	21244	21259	ATATGTCCAGGT TGAG	A _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} G _k	48	425

1341733	1491	1506	21306	21321	ACCGUTTTGGGC TAAT	$A_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks} G_{ds} U_{ys}$ $T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $^m C_{ds} T_{ds} A_{ks} A_{ks} T_k$	65	2852
1341737	1495	1510	21310	21325	TTGCACCGTTTT GGGC	$T_{ks} T_{ks} G_{ks} ^m C_{ds} A_{ys} ^m$ $C_{ds} ^m C_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T$ $ds T_{ds} G_{ds} G_{ks} G_{ks} ^m C_k$	50	1749
1341740	1499	1514	21314	21329	AGAGUTGCACC GTTTT	$A_{ks} G_{ks} A_{ks} G_{ds} U_{ys} T_d$ $s G_{ds} ^m C_{ds} A_{ds} ^m C_{ds} ^m$ $C_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ks} T_{ks} T_k$	68	2853
1341741	1624	1639	21439	21454	ATAGAGTCGGTC ACCT	$A_{ks} T_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ys} G_d$ $s T_{ds} ^m C_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} ^m$ $C_{ds} A_{ds} ^m C_{ks} ^m C_{ks} T_k$	50	584
1341742	1600	1615	21415	21430	GTATCTTATAAG ACTA	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} T_{ds} C_{ys} T_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_d$ $s A_{ds} ^m C_{ks} T_{ks} A_k$	79	1595
1341751	1616	1631	21431	21446	GGTCACSTTTCA TAAT	$G_{ks} G_{ks} T_{ks} ^m C_{ds} A_{ys} ^m$ $C_{ds} ^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} ^m$ $C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ks} A_{ks} T_k$	48	1985
1341756	798	813	15679	15694	TTCCATCTATCA GACT	$T_{ks} T_{ks} ^m C_{ks} ^m C_{ds} A_{ys}$ $T_{ds} ^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} ^m$ $C_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ks} ^m C_{ks} T$ k	38	571
1341757	1620	1635	21435	21450	AGTCGGTCACCT TTCA	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} ^m C_{ds} G_{ys}$ $G_{ds} T_{ds} ^m C_{ds} A_{ds} ^m C_{ds}$ $^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} ^m C_{ks}$ A _k	61	272
1341760	1712	1727	21527	21542	ACATCTCTGGGA CCAA	$A_{ks} ^m C_{ks} A_{ks} T_{ds} C_{ys} T$ $ds ^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $A_{ds} ^m C_{ds} ^m C_{ks} A_{ks} A_k$	68	195
1341765	1628	1643	21443	21458	TAAAATAGAGTC GGTC	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} A_{ds} A_{ys} T_d$ $s A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} ^m$ $C_{ds} G_{ds} G_{ks} T_{ks} ^m C_k$	52	895

1341770	1721	1736	21536	21551	ATTGUCTAAACA TCTC	A _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	73	2854
1341771	1716	1731	21531	21546	CTAAACATCTCT GGGA	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	32	2259
1341776	1707	1722	21522	21537	TCTGGGACCAAG GATA	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ys} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} A _k	31	1830
1341779	1752	1767	21567	21582	TCCTGTGTTAGC TTTA	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	72	1442
1341784	1771	1786	21586	21601	TAGCCAGTACAG TTCC	T _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} C _{ys} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	70	1987
1341791	1784	1799	21599	21614	GTTTCTTATGTA ATAG	G _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} C _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ks} G _k	25	897
1341795	1776	1791	21591	21606	TGTAATAGCCAG TACA	T _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} A _k	40	352
1341797	1780	1795	21595	21610	CTTAUGTAATAG CCAG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} U _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	75	2855
1341799	2196	2211	22011	22026	GATTAGTCTTGA TGTA	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ks} A _k	45	1521
1341804	2189	2204	22004	22019	CTTGATGTAGTG GGAG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{ks} G _k	67	976

1341808	2353	2368	22168	22183	ATAACTACAAGA GGTT	A _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} C _{ys} T _d sA _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	61	1133
1341813	2252	2267	22067	22082	AGAGGATAGTCC ATGC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ys} A dsT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	53	354
1341818	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGG GATGA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _d sG _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} A _k	50	1735
1341823	N/A	N/A	9516	9531	ACACUAATATTG AGGC	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{ks} ^m C _k	43	2856
1341824	810	825	15691	15706	TATTGGTAAGTA TTCC	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d sT _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	41	1272
1341826	N/A	N/A	9334	9349	CGATCCTATATA CATC	^m C _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} C _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	28	2788
1341835	N/A	N/A	9968	9983	AGTAGTGTAAGC TGAG	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} T _d sG _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} G _k	68	2155
1341837	N/A	N/A	9603	9618	CACAUATGTGAA GAGC	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} U _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _d sA _{ds} G _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	65	2857
1341843	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTG ATAG	T _{ks} G _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ks} G _k	42	1700
1341844	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGTG AACG	A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ys} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} G _k	51	844

1341848	N/A	N/A	12421	12436	TGGTAACGGTGA TCAA	T _{ks} G _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ys} Ad s ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	41	67
1341854	N/A	N/A	14199	14214	TATTATGTGATT GAGT	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	28	73
1341858	N/A	N/A	14918	14933	TAATACATTAGC AAGC	T _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} ^m C dsA _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	26	2266
1341865	1019	1034	20834	20849	TGCAGCATTGAT TCGA	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} Ad sT _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} G _{ks} A _k	65	419
1341866	N/A	N/A	15498	15513	TGCTGCATTAAT GCCA	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} Ad sT _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _k	32	2485
1341869	N/A	N/A	16129	16144	TCCAUAATAATA GCTC	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} U _{ys} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	58	2858
1341872	N/A	N/A	16292	16307	TTAGUTAGAATA GTCT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} Ad sG _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _k	35	2859
1341875	N/A	N/A	16223	16238	CTTTUTATAGAC TGGG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} U _{ys} T dsA _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} G _k	34	2860
1341879	N/A	N/A	17990	18005	TTAGUATAGTTA TCTT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} Ad sT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} Ad sT _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _k	22	2861
1341881	N/A	N/A	17995	18010	TGAAGTTAGTAT AGTT	T _{ks} G _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ys} T _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	62	1405

1341884	N/A	N/A	16384	16399	AATCCCAACCAA ACTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}C_{ys}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}T$ k	7	2755
1341888	N/A	N/A	18095	18110	AATTGATACACC AATG	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}A_d$ $sT_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_d$ $s{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}G_k$	40	2525
1341897	1084	1099	20899	20914	CTGCUGCTAGTG CCAA	${}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}$ $G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T$ $dsG_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}A$ k	66	2862
1341902	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAAG ATAC	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ys}T$ $ds{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}{}^mC_k$	40	2806
1341906	N/A	N/A	18693	18708	AGACUTTGAAGAC TCTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_d$ $s{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}T_k$	48	2863
1341909	N/A	N/A	19909	19924	ATCTUAAGATAC CCAG	$A_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}U_{ys}A$ $dsA_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^m$ $C_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}G_k$	55	2864
1341911	1080	1095	20895	20910	TGCTAGTGCCAA ACCA	$T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ys}G$ $dsT_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A$ $dsA_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}A$ k	80	1432
1341912	N/A	N/A	19905	19920	TAAGATACCCAG GTTG	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}T_d$ $sA_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}G_k$	11	2790
1341922	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGACAT TCTA	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}T_{ds}C_{ys}A$ $dsA_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_d$ $sT_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}A_k$	51	1565

1341926	N/A	N/A	19999	20014	CAGTUTTCCTCA TGAT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} U _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} T _k	0	2865
1341932	1076	1091	20891	20906	AGTGCCAAACCA ATGT	A _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m dsA _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	24	1120
1341933	N/A	N/A	20388	20403	CTATAGTAATCA CAAG	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	37	1644
1341935	N/A	N/A	20190	20205	AGTTATTAGAAG TCAG	A _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _d sT _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	25	2746
1341938	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAGGT AAAG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _d sT _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	43	2448
1341944	N/A	N/A	20484	20499	CTTCATAGTGGA CTTC	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _d sA _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	35	711
1341952	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTAA GAGT	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} dsA _{ds} G _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	46	2240
1341956	N/A	N/A	12499	12514	AGAAATTCACCT TGAC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ys} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m dsT _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} ^m C _k	9	2284

Таблица 48

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	82	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	86	1526
134165 1	1315	1330	21130	21145	ACAGUCTTAAAC CTTC	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _k s ^m C _k	81	2866
134165 6	1257	1272	21072	21087	AGCTUTTGTCCA CCTT	A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _{ys} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _k sT _k	72	2867
134165 7	613	628	N/A	N/A	CTGGAACAATAT GGGA	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	45	1969
134165 9	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGA ACAG	A _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} sA _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	34	1045
134166 2	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCTT AAAC	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	11	422

134166 5	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTCC CTGT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _d _s ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	24	1823
134167 5	1323	1338	21138	21153	CTACUTGAACAG TCTT	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} U _y _s T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _k	79	2868
134167 9	1355	1370	21170	21185	GATAUTCTGTGG CATG	G _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} U _{ys} T _d _s ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _d _s G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{ks} G _k	60	2869
134168 1	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGGAA TGCT	T _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _d _s A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} T _k	60	1746
134168 2	700	715	12118	12133	CAGAGACATGA GGTTT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	61	2319
134168 4	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTAC TTGA	T _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ys} A _d _s T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _d _s ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} A _k	65	1279
134168 7	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTAC AGAT	T _{ks} G _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks} T _k	57	423
134168 8	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCT GTGG	T _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} A _d _s T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _d _s T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} G _k	48	1358
134169 5	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATG GCTA	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _k	65	812

134170 0	1384	1399	21199	21214	TAGCUGTGCAC TATT	T _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} mC _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _k sT _k	60	2870
134170 4	1391	1406	21206	21221	GATCUCTTAGCT GTGC	G _{ks} A _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} mC _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} mC _k	65	2871
134171 0	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAG CTGC	G _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} G dsA _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	51	1748
134171 2	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGAT AAAG	mC _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} G ysT _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} G k	49	33
134171 5	1398	1413	21213	21228	GAAACTTGATCT CTTA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} C _{ys} T dsT _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	59	2717
134172 0	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTT TGGG	G _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} A ds ^m C _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} G k	38	1827
134172 4	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCAG GTTG	A _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} T dsG _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} G k	63	581
134173 0	1488	1503	21303	21318	GTTTUGGGCTAA TGAA	G _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} U _{ys} G dsG _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A dsA _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} A _k	30	2872
134173 2	801	816	15682	15697	GTATUCCATCTA TCAG	G _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _d sT _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	41	2873

134173 5	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGG CTAA	^m C _{ks} A _{ks^mC_{ks}^mC_{ds} G_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_d sG_{ds}G_{ds^mC_{ds}T_{ks}A_{ks} A_k}}	82	1516
134174 6	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCAC CGTT	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ys} G dsT _{ds} T _{ds} G _{ds^mC_{ds}A_d s^mC_{ds^mC_{ds}G_{ks}T_{ks}T k}}	59	192
134174 7	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATA AGAC	A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ys} T ds ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks^mC_k}	3	1751
134174 9	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCACC TTTC	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} C _{ys} G dsG _{ds} T _{ds^mC_{ds}A_{ds}^m C_{ds^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks^m C_k}}}	55	350
134175 0	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGGT CACC	A _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} A dsG _{ds} T _{ds^mC_{ds}G_{ds}G dsT_{ds^mC_{ds}A_{ks^mC_{ks^m C_k}}}}	57	662
134175 2	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTC ATAA	^m C _{ks} G _{ks} G _{ks} T _{ds} C _{ys} A _{ds^mC_{ds^mC_{ds}T_{ds}T_d sT_{ds^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks} A_k}}}	42	36
134176 2	1713	1728	21528	21543	AACAUCTCTGGG ACCA	A _{ks} A _{ks^mC_{ks}A_{ds}U_{ys} ^mC_{ds}T_{ds^mC_{ds}T_{ds}G_d sG_{ds}G_{ds}A_{ds^mC_{ks^mC ksA_k}}}}	64	2874
134176 6	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAGT CGGT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ys} A dsT _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds^mC_{ds}G_{ks}G_{ks}T_k}	70	973

134176 9	1726	1741	21541	21556	CTAAAATTGTCT AAAC	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ys}$ $\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m$ C_k	13	2590
134177 2	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTC TGGG	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ys}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_d$ ${}_s\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}$ G_k	36	2287
134177 5	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCAA GGAT	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_y$ ${}_s\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}$ ${}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}$ T_k	43	1908
134177 8	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTAC AGTT	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ys}{}^m$ $\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}$ T_k	66	118
134178 2	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCT TTTC	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{C}_{ys}\text{A}$ ${}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m$ C_k	56	1597
134179 0	791	806	15672	15687	TATCAGACTTCT TACG	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ys}$ $\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_k$ ${}_s\text{G}_k$	27	103
134179 4	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCCA GTAC	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ys}\text{A}$ ${}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m$ C_k	42	430
134179 8	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATA GCCA	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ys}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}$ ${}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}$ A_k	64	742

134180 2	2191	2206	22006	22021	GTCTUGATGTAG TGGG	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _{ys} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} dsG _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} G _k	63	2875
134180 3	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAGT CGGA	T _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} T _{ds} dsG _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	50	587
134181 1	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAA GAGG	T _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} A _{ds} ds ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	58	1289
134181 2	812	827	15693	15708	CTTAUTGGTAAG TATT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} U _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} dsG _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} T _k	0	2876
134181 4	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAG TCCAT	^m C _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ys} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} dsT _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	60	510
134181 5	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAAA AGCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} C _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	73	120
134181 9	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTAT ATAC	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d sT _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ds} ks ^m C _k	9	2812
134182 1	N/A	N/A	9518	9533	CTACAСТААТAT TGAG	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _y s ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} G _{ds} k	29	59
134182 9	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAGT TCTA	T _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} C _{ys} T _{ds} dsG _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _k	27	2499

134183 4	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTA AGCT	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} T _k	35	2346
134183 8	1022	1037	20837	20852	CTTTGCAGCATT GATT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} T _k	19	2463
134184 1	N/A	N/A	11571	11586	TCTTGACAATGG TTGA	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} A _k	56	2440
134184 6	N/A	N/A	11855	11870	TAAGCAGAATTG TGAA	T _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} C _{ys} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} A _k	26	2361
134184 9	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTT CTCC	T _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	34	2020
134185 2	N/A	N/A	12423	12438	GGTGGTAACGGT GATC	G _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ys} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	35	2591
134185 7	N/A	N/A	14204	14219	CAGAUTATTATG TGAT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} sG _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} T _k	32	2877
134185 9	N/A	N/A	15491	15506	TTAAUGCCACCC TACC	T _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _d s ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	8	2878
134186 8	N/A	N/A	16282	16297	TAGTCTTCAGCA AAGT	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} C _{ys} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	41	2632

134187 4	N/A	N/A	16131	16146	GCTCCATAATAA TAGC	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} C _y sA _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	16	2665
134188 0	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTT ATCT	G _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} T dsA _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _k	52	1171
134188 3	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGTA TAGT	A _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ys} G dsT _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	38	1483
134188 6	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACCTTCCA GCAG	A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} A _{ys} ysA _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _k sA _{ks} G _k	54	1948
134189 1	N/A	N/A	18097	18112	GAAAUTGATAC ACCAA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} T dsG _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C dsA _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	58	2879
134189 4	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTT CTCA	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} T dsT _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A k	33	2295
134189 9	N/A	N/A	18695	18710	AAAGACTTTGAG ACTC	A _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A dsG _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	76	1250
134190 1	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTAA GATA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} A dsT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _d sA _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} A _k	17	2130
134190 4	1081	1096	20896	20911	CTGCUAGTGCCA AACC	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} U _y sA _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C ks ^m C _k	67	2880

134191 5	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCCA GGTT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	30	163
134191 7	N/A	N/A	19910	19925	CATCUTAAGATA CCCA	^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _y sT _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _k	56	2881
134192 1	N/A	N/A	20116	20131	CAGCATCAAGAC ATTC	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} T _k s ^m C _k	52	2191
134192 5	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATC AGTTT	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	25	2651
134193 4	N/A	N/A	20192	20207	GCAGUTATTAGA AGTC	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _k	59	2882
134193 7	1077	1092	20892	20907	TAGTGCCAAACC AATG	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} T _k sG _k	55	1198
134193 9	1085	1100	20900	20915	ACTGCTGCTAGT GCCA	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _k sA _k	64	1821
134194 3	N/A	N/A	20486	20501	AACTUCATAGTG GACT	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} T _k	38	2883

134194 5	N/A	N/A	20422	20437	ACAGUAAAATT ATGCC	$A_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} U_{ys}$ $A_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ks}^m C_{ks}^m$ C_k	24	2884
134194 7	N/A	N/A	20381	20396	AATCACAAGTAA GGTA	$A_{ks} A_{ks} T_{ks}^m C_{ds} A_{ys}$ $^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ks} T_{ks} A$ k	31	1333
134195 4	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCAC CTTG	$G_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ys}$ $A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} ^m C_{ds}$ $A_{ds} ^m C_{ds} ^m C_{ds} T_{ks} T_k$ $s G_k$	54	1002

Таблица 49

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTA AGTCA	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} G_{ds} T_{ks}^m C_{ks} A_k$	86	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCAT TCAGT	$G_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} G_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} A_{ds} T_{ds} ^m C_{ds} A_{ds} T_d$ $s T_{ds} ^m C_{ds} A_{ks} G_{ks} T_k$	82	1526
134150 8	N/A	N/A	14189	14204	TTGAGTTCTCC ACTGC	$T_{ks} T_{ks} G_{ks} A_{ds} G_{ds} T_d$ $s T_{ds} ^m C_{ds} T_{ds} ^m C_{ds}^m$ $C_{ds} A_{ds} ^m C_{ks} T_{ks} G_{ks}$ $^m C_e$	26	2885

134151 8	1251	1266	21066	21081	TGTCCACCTTT AAATG	T _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} T _{ks} G _e	28	1666
134151 9	1310	1325	21125	21140	CTTAAACCTTC CCTGT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} T _e	34	1823
134152 0	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTT GAACA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _e	56	1123
134152 1	1330	1345	21145	21160	TGGAATGCTAC TTGAA	T _{ks} G _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} A _{ks} A _e	57	2203
134152 2	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTC TTAAA	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} A _{ks} A _{ks} A _e	43	500
134152 3	1309	1324	21124	21139	TTAAACCTTCC CTGTG	T _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} T _{ks} G _e	18	2807
134152 4	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCT TAAAC	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _e	35	422
134152 5	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCT TTTGT	G _{ks} G _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} dsT _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _d sT _{ds} T _{ks} T _{ks} G _{ks} T _e	40	343
134152 6	1308	1323	21123	21138	TAAACCTTCCC TGTGT	T _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C	23	1745

						$ds^m C_{ds} T_{ds} G_{ks} T_{ks} G_{ks}$ $s T_e$		
134152 7	1175	1190	20990	21005	TAAGAGGCATG AAAGG	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $ds G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $s A_{ds} A_{ks} A_{ks} G_{ks} G_e$	36	2751
134153 0	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTG ATACC	$A_{ks} T_{ks} G_{ks} A_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $ds T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $A_{ds} T_{ks} A_{ks}^m C_{ks}^m C_e$	20	569
134153 1	1336	1351	21151	21166	ACAGATTGGAA TGCTA	$A_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $ds T_{ds} G_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_e$	68	1668
134155 7	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCT ACAGA	$G_{ks} T_{ks} G_{ks} G_{ds}^m C_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds}^m C_{ds}$ $T_{ds} A_{ds}^m C_{ks} A_{ks} G_{ks}$ A_e	38	501
134156 1	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTA CAGAT	$T_{ks} G_{ks} G_{ks}^m C_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds}$ $A_{ds}^m C_{ds} A_{ks} G_{ks} A_{ks}$ T_e	68	423
134157 3	1348	1363	21163	21178	TGTGGCATGGC TACAG	$T_{ks} G_{ks} T_{ks} G_{ds} G_{ds}^m$ $C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds}^m$ $C_{ds} T_{ds} A_{ks}^m C_{ks} A_{ks}$ G_e	25	579
134157 6	801	816	15682	15697	GATTCCATCT ATCAG	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds}^m$ $C_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} T_{ks}^m C_{ks} A_{ks}$ G_e	51	727
134160 8	N/A	N/A	19914	19929	AGTGCATCTTA AGATA	$A_{ks} G_{ks} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}$ $A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ks} G_{es} A_{ks} T_{es} A_k$	27	2130

134161 0	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTT AAGAT	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}A_{es}T_k$	27	2256
134161 1	N/A	N/A	18690	18705	CTTTGAGACTC TTGTT	$^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}T_k$	42	2583
134161 2	N/A	N/A	19904	19919	AAGATACCCAG GTTGC	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $ds^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}^m$ C_k	59	2712
134161 3	N/A	N/A	18092	18107	TGATACACCAA TGCAG	$T_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $sA_{ds}T_{ks}G_{es}^mC_{ks}A_{es}$ G_k	62	2370
134161 8	N/A	N/A	19906	19921	TTAAGATACCC AGGTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}T_{es}T_k$	48	163
134161 9	N/A	N/A	20388	20403	СТАТАГТААТС ACAAG	$^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ks}^mC_{es}A_{ks}A_{es}$ G_k	36	1644
134162 0	N/A	N/A	20187	20202	TATTAGAAGTC AGCCC	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $sA_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ks}G_{es}^mC_{ks}^mC_{es}^mC_k$	36	164
134162 1	N/A	N/A	20109	20124	AAGACATTCTA GCCTG	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}T_{es}$ G_k	25	2744
134162 2	N/A	N/A	20197	20212	АСАТТГСАГТТ АТТАГ	$A_{ks}^mC_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}G_k$	46	2309

134162 3	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCA AGACA	$T_{ks} T_{ks} A_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds}$ $s A_{ds} A_{ks} G_{es} A_{ks} {}^m C_{es}$ A _k	22	2409
134162 4	N/A	N/A	19916	19931	GGAGTGCATCT TAAGA	$G_{ks} G_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $ds {}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds}$ $ds T_{ks} A_{es} A_{ks} G_{es} A_{k}$	34	2810
134162 5	N/A	N/A	20009	20024	AGAGAGTAATC AGTTT	$A_{ks} G_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $ds T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds}$ $s A_{ks} G_{es} T_{ks} T_{es} T_{k}$	52	2651
134162 6	N/A	N/A	19905	19920	TAAGATACCCA GGTTG	$T_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $ds A_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds}$ $A_{ds} G_{ks} G_{es} T_{ks} T_{es} G_{k}$	30	2790
134162 7	N/A	N/A	19999	20014	CAGTTTTCTC ATGAT	${}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds}$ ${}^m C_{ds} A_{ks} T_{es} G_{ks} A_{es}$ T _k	59	2331
134162 8	N/A	N/A	20378	20393	CACAAGTAAGG TAAAG	${}^m C_{ks} A_{ks} {}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $s G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $G_{ds} T_{ks} A_{es} A_{ks} A_{es} G_{k}$ k	38	2448
134162 9	N/A	N/A	12804	12819	CTCAGGCTGTA AGAGT	${}^m C_{ks} T_{ks} {}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $s G_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} A_{ks} G_{es} A_{ks} G_{es} T_{k}$ k	10	2240
134163 0	N/A	N/A	14165	14180	GCAAGCCAACA GAGAG	$G_{ks} {}^m C_{ks} A_{ds} A_{ds} G_{ds}$ ${}^m C_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds}$ $C_{ds} A_{ds} G_{ks} A_{es} G_{ks} A_{es}$ $es G_{k}$	12	2556
134163 1	N/A	N/A	14175	14190	GCCTTGAATAG CAAGC	$G_{ks} {}^m C_{ks} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds}$ $ds {}^m C_{ks} A_{es} A_{ks} G_{es} {}^m C_{k}$ C _k	16	2063

134163 2	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTA AGTTA	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{es} T _{ks} T _{es} A _k	15	2363
134163 3	N/A	N/A	13949	13964	AAGTTAGCCCC CAGGA	A _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _s dsG _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{es} G _{ks} G _e sA _k	12	2811
134163 4	N/A	N/A	12496	12511	AATTCACCTTG ACTAA	A _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{es} T _{ks} A _{es} A _k	9	2144
134163 5	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTC ATTAG	T _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _s dsA _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _s dsA _{ks} T _{es} T _{ks} A _{es} G _k	41	2351
134163 6	N/A	N/A	20489	20504	CATAACTTCAT AGTGG	^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{es} T _{ks} G _{es} G _k	15	866
134163 7	N/A	N/A	12794	12809	AAGAGTCAGTA TCCTC	A _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _s ds ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d sT _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} T _{es} ^m C _s k	14	2572
134163 8	1394	1409	21209	21224	CTTGATCTCTT AGCTG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _e	36	736
134163 9	1416	1431	21231	21246	GAGATAAAGCT GCCTG	G _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} T _{ds} A _s dsA _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _d sG _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _s e	55	1592
134164 0	1426	1441	21241	21256	TGTCCAGGTTG AGATA	T _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _s dsA _{ds} G _{ks} A _{ks} T _{ks} A _e	45	191

134164 1	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTG CCTGC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _e	44	1515
134164 2	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGA GATAA	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^s G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} A _{ks} A _e	52	113
134164 3	791	806	15672	15687	TATCAGACTTC TTACG	T _{ks} A _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^s G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} G _e	28	103
134164 4	1398	1413	21213	21228	GAAACTTGATC TCTTA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} ^s T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _e	79	2717
134164 5	1388	1403	21203	21218	CTCTTAGCTGT GCACT	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} ^s A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^s T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _k T _e	66	268
134164 6	1384	1399	21199	21214	TAGCTGTGCAC TCATT	T _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} ^s G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ks} T _e	66	1981
134164 7	N/A	N/A	14189	14204	TTGAGTTCTCC ACTGC	T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^s T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} ^m C _{es} T _{ks} G _{es} ^m C _k	20	2885
134194 9	N/A	N/A	12799	12814	GCTGUAAGAGT CAGTA	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} U _{ys} ^s A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} A _k	28	2886
134195 0	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGC TAGTG	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} C _{ys} T _d ^s G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^s T _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} G _k	40	28

134195 8	N/A	N/A	12797	12812	TGTAAGAGTCA GTATC	T _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _d sG _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	29	2652
134195 9	1091	1106	20906	20921	CGTTUGACTGC TGCTA	^m C _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} U _{ys} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _k	54	2887
134196 0	N/A	N/A	14172	14187	TTGAATAGCAA GCCAA	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ys} T _d sA _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	30	1864
134196 1	N/A	N/A	14175	14190	GCCTUGAATAG CAAGC	G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _y sG _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	12	2888
134196 2	N/A	N/A	13949	13964	AAGTUAGCCCC CAGGA	A _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} U _{ys} A _d dsG _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} G _k sA _k	0	2889
134196 3	N/A	N/A	13952	13967	TCTAAGTTAGC CCCCA	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _k	7	928
134196 4	N/A	N/A	13956	13971	TACCUCTAAGT TAGCC	T _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} U _y s ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	13	2890
134196 5	N/A	N/A	13954	13969	CCTCUAAGTTA GCCCC	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _y ysA _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	8	2891
134196 6	N/A	N/A	13959	13974	GTCTACCTCTA AGTTA	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds}	15	2363

						A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k		
134196 7	N/A	N/A	12794	12809	AAGAGTCAGTA TCCTC	A _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d _s T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	55	2572
134196 8	1202	1217	21017	21032	GTATGTTTATG TAAGC	G _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ys} T _d _s T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	66	1511
134196 9	1200	1215	21015	21030	ATGTUTATGTA AGCAC	A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} U _{ys} T _d _s A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _k	45	2892
134197 0	N/A	N/A	14168	14183	ATAGCAAGCCA ACAGA	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} C _{ys} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} A _k	1	2633
134197 1	606	621	10492	10507	AATAUGGGATG AGGTA	A _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} U _{ys} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} A _k	38	2893
134197 2	1175	1190	20990	21005	TAAGAGGCATG AAAGG	T _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ys} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d _s A _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	50	2751
134197 3	1180	1195	20995	21010	GTTTUTAAGAG GCATG	G _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} U _{ys} T _d _s A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{ks} G _k	38	2894
134197 4	N/A	N/A	14165	14180	GCAAGCCAACA GAGAG	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks} G _k	26	2556
134197 5	N/A	N/A	14170	14185	GAATAGCAAGC CAACA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m	23	1708

						$C_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ks}^m C_k$ $s A_k$		
134197 6	N/A	N/A	14192	14207	TGATUGAGTTC TCCAC	$T_{ks} G_{ks} A_{ks} T_{ds} U_{ys} G_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds}$ $s T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ks} A_{ks}^m$ C_k	4	2895
134197 7	N/A	N/A	14189	14204	TTGAGTTCTCC ACTGC	$T_{ks} T_{ks} G_{ks} A_{ds} G_{ys} T_{ds}$ $s T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m$ $C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{ks}$ $^m C_k$	18	2885
134197 8	1261	1276	21076	21091	AGGTAGCTTTT GTCCA	$A_{ks} G_{ks} G_{ks} T_{ds} A_{ys} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} T_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks} A_k$	59	109
134197 9	1259	1274	21074	21089	GTAGCTTTTGT CCACC	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} G_{ds} C_{ys} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m$ $C_{ds}^m C_{ds} A_{ks}^m C_{ks}^m C_k$	64	1978
134198 0	1258	1273	21073	21088	TAGCUTTTGTC CACCT	$T_{ks} A_{ks} G_{ks}^m C_{ds} U_{ys}$ $T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks}$ T_k	67	2896

Пример 4. Конструкция модифицированных олигонуклеотидов для человеческого HSD17B13 и его антисмысловое подавление с их помощью в клетках HepRG

Синтезировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте HSD17B13, и тестировали их эффект в отношении уровней РНК HSD17B13 *in vitro*. При этом указывается химическая структура каждого модифицированного олигонуклеотида; при этом подстрочный индекс 'd' обозначает 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс 'e' обозначает 2'-МОЕ-сахарный фрагмент, подстрочный индекс 'y' обозначает 2'-О-метильный сахарный фрагмент, подстрочный индекс 'k' обозначает сEt-модифицированный сахарный фрагмент, подстрочный индекс 's' обозначает фосфотиоатную межнуклеозидную связь, и надстрочный индекс 'm' перед цитозиновым остатком обозначает 5-метилцитозин.

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

Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах. Культивируемые клетки НераRG при плотности 30000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью 1000 нМ модифицированного олигонуклеотида. После периода обработки, составлявшего примерно 24 часа, РНК выделяли из клеток, и измеряли уровни РНК HSD17B13 с помощью количественной RT-PCR в реальном времени. Для измерения уровней РНК использовали набор праймеров и зондов для человека RTS43553. Уровни РНК HSD17B13 корректировали по общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Как используется в настоящем документе, значение ‘0’ указывает на то, что обработка модифицированным олигонуклеотидом не приводила к подавлению уровней mRNA HSD17B13.

Таблица 50

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO

	1, старт овый сайт	1, стоп- сайт	2, старт овый сайт	2, стоп- сайт				
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	81	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATT CAGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	83	1526
134007 2	N/A	N/A	19913	19928	GTGCATCTTAAG ATAC	G _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _d ^s ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G dsA _{ds} T _{ks} A _{ks} ^m C _k	47	2806
134009 5	N/A	N/A	19395	19410	ATAAGAGATGAG TAGG	A _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	56	2897
134009 7	N/A	N/A	14604	14619	TGCGAGAAATCT AAGA	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} G _{ds} A _{ds} G _d _s A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T dsA _{ds} A _{ks} G _{ks} A _k	50	2898
134010 2	N/A	N/A	10521	10536	TATAACATGGCT GGCA	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _d _s A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T dsG _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	33	2899
134010 9	1432	1447	21247	21262	AAAATATGTCCA GGTT	A _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A dsG _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	74	2900
134013 4	N/A	N/A	9967	9982	GTAGTGTAAGCT GAGA	G _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _d _s G _{ds} A _{ks} G _{ks} A _k	81	2901
134013 7	N/A	N/A	18139	18154	ATGTTATCTCAA GTCA	A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A dsG _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	79	2902

134013 8	1632	1647	21447	21462	GATTTAAAATAG AGTC	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _k	46	2903
134015 5	N/A	N/A	9442	9457	CTCCCACAAAAC TAAC	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} ^m C dsA _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	13	2904
134017 2	N/A	N/A	11623	11638	TTCTGTAGGACT CTGC	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _d ^s ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	72	2905
134018 0	N/A	N/A	20417	20432	AAAATTATGCCT TG TG	A _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T dsT _{ds} G _{ks} T _{ks} G _k	50	2906
134018 2	N/A	N/A	14915	14930	TACATTAGCAAG CTAA	T _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G ds ^m C _{ds} T _{ks} A _{ks} A _k	29	2907
134021 3	N/A	N/A	20593	20608	GCTGAGAGTTAT CTGG	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _d sA _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} G _k	65	2908
134024 9	N/A	N/A	18037	18052	TCATAGTTTATAT GGA	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} G _d sT _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	44	2909
134026 3	N/A	N/A	13609	13624	TTGAAGACAATA CAGG	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _d ^s ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	63	2910
134028 2	N/A	N/A	19535	19550	ATAGGCTAAAAT GGTC	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ds} ^m C _d sT _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _k	61	2911
134028 7	N/A	N/A	18696	18711	AAAAGACTTTGA GACT	A _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} T _k	32	2912

134028 8	N/A	N/A	11115	11130	ACAGAGGAGTTT GCAG	$A_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $s G_{ds}^m C_{ks} A_{ks} G_k$	37	2913
134028 9	1309	1324	21124	21139	TAAACCTTCCC TGTG	$T_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} A_{ds}^m C_d$ $s^m C_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds}$ $^m C_{ds} T_{ds} G_{ks} T_{ks} G_k$	22	2807
134029 5	1178	1193	20993	21008	TTTTAAGAGGCA TGAA	$T_{ks} T_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A$ $ds T_{ds} G_{ks} A_{ks} A_k$	53	2914
134030 1	N/A	N/A	20113	20128	CATCAAGACATT CTAG	$^m C_{ks} A_{ks} T_{ks}^m C_{ds} A_{ds}$ $A_{ds} G_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_d$ $s T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} A_{ks} G_k$	49	2915
134030 6	N/A	N/A	19732	19747	AACTGAAGGTCT GAGC	$A_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds} G_{ds} A_d$ $s A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T$ $ds G_{ds} A_{ks} G_{ks}^m C_k$	55	2916
134031 5	N/A	N/A	14284	14299	TGAATGTAAAGG CTGG	$T_{ks} G_{ks} A_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $^m C_{ds} T_{ks} G_{ks} G_k$	38	2917
134033 3	1764	1779	21579	21594	TACAGTTCCTTTT CCT	$T_{ks} A_{ks}^m C_{ks} A_{ds} G_{ds} T_d$ $s T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T$ $ds T_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks} T_k$	68	2918
134034 0	N/A	N/A	6913	6928	TCGGGAAGTTTA GACA	$T_{ks}^m C_{ks} G_{ks} G_{ds} G_{ds} A_d$ $s A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $G_{ds} A_{ks}^m C_{ks} A_k$	43	2919
134034 1	N/A	N/A	6330	6345	GACTTTCATAGG GAGA	$G_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_d$ $s G_{ds} A_{ks} G_{ks} A_k$	72	2920
134034 6	N/A	N/A	11510	11525	ATTATGAGGATC TGGA	$A_{ks} T_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_d$ $s T_{ds} G_{ks} G_{ks} A_k$	49	2921

134035 9	N/A	N/A	13949	13964	AAGTTAGCCCCC AGGA	A _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C ds ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	36	2811
134036 2	N/A	N/A	6734	6749	GATTACCCCTGG CTTT	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} ^m C _d s ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _d sG _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	31	2922
134039 1	N/A	N/A	12204	12219	TATCATAACCACA TACC	T _{ks} A _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	24	2923
134039 3	N/A	N/A	5744	5759	CACTGATTTAGT TGGT	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} T _k	66	2924
134039 9	N/A	N/A	15419	15434	CCAGTAGGTGTG TTTC	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	55	2925
134040 3	N/A	N/A	5673	5688	GGTCAGTAGAGA GCAT	G _{ks} G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} G _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	79	2926
134040 9	683	698	12101	12116	GATACCAGTTTT TCCC	G _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	75	2927
134041 1	N/A	N/A	9206	9221	AGATGTACACTG ACAA	A _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	66	2928
134042 0	N/A	N/A	20193	20208	TGCAGTTATTAG AAGT	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _d sT _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	46	2929
134044 4	N/A	N/A	8963	8978	CTCCGTTATAAG TTTC	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	59	2930

134045 6	N/A	N/A	16218	16233	TATAGACTGGGT AGGA	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} T _d sA _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	61	2808
134046 0	N/A	N/A	9775	9790	ACTAGAACTCCC AACC	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _d sA _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d s ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	20	2931
134046 7	N/A	N/A	8129	8144	TTAGAGTGCTTA GTTC	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	58	2932
134047 3	N/A	N/A	3608	3623	TTTAGCAGCTTG GAAG	T _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _d sG _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	43	2933
134047 4	N/A	N/A	16425	16440	TGATATGTCAAT ACTC	T _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sA _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	57	2934
134049 0	N/A	N/A	10124	10139	GGATATGTCATC TAAA	G _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C dsT _{ds} A _{ks} A _{ks} A _k	68	2935
134049 4	N/A	N/A	5896	5911	GTCCTTTGTATTT CGC	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} dsT _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} G _{ks} ^m C _k	45	2936
134052 0	N/A	N/A	3701	3716	ATTTTCAGATCC CGTT	A _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	67	2937
134053 0	N/A	N/A	3490	3505	TACAGACTAAGG GACC	T _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} A _d s ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G dsG _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	68	2938
134053 1	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTAT ATAC	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A dsT _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ks} ^m C _k	31	2812

134053 2	N/A	N/A	12801	12816	AGGCTGTAAGAG TCAG	A _{ks} G _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} sT _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	74	2809
134056 5	N/A	N/A	5844	5859	CCCCAAACATGG ATGT	^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} dsA _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	62	2939
134058 6	811	826	15692	15707	TTATTGGTAAGT ATTC	T _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	17	2940
134059 9	N/A	N/A	6599	6614	GGCTACTTTCAA ACCT	G _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _k	54	2941
134060 0	N/A	N/A	8538	8553	GTTTTGCAAGTTT ATC	G _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	73	2942
134061 2	N/A	N/A	6450	6465	AGTAGTAATTCT AAAC	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	23	2943
134062 5	N/A	N/A	7527	7542	TCCGAAAAAAGT GGAG	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{ks} G _k	12	2944
134062 7	N/A	N/A	10292	10307	GAGAGAАСТТАТ АСТА	G _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	37	2945
134062 9	77	92	3171	3186	CAGAAGGATTTC TAGG	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} dsG _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} dsT _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	43	2946
134063 3	N/A	N/A	4662	4677	CCCGCCCTTAAG TCAT	^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} ds ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	45	2947

134064 3	N/A	N/A	5277	5292	GCTAGACAATTG CAAA	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _d s ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G ds ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} A _k	77	2948
134068 6	N/A	N/A	5189	5204	TTCCCAACGCAA CAGT	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	60	2949
134069 4	N/A	N/A	5648	5663	GAGCATTCATCA GATG	G _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} G _k	64	2950
134069 8	N/A	N/A	6087	6102	AGTTTTCACCTC AGGT	A _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{ks} T _k	82	2951
134070 9	N/A	N/A	9116	9131	AGACAGACCAAG TAGC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} G dsA _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _d sG _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	21	2952
134071 9	N/A	N/A	9944	9959	ACCACACTAATG AATC	A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	54	2953
134072 6	N/A	N/A	6262	6277	TGAGATGGGCAA GGCC	T _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A dsG _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	53	2954
134072 8	N/A	N/A	8645	8660	GGCAAGACAGAC TGTT	G _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} A _{ds} G dsA _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	75	2955
134072 9	N/A	N/A	14191	14206	GATTGAGTTCTC CACT	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C ds ^m C _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} T _k	45	2956
134073 9	N/A	N/A	16288	16303	TTAGAATAGTCT TCAG	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	52	2957

134075 2	N/A	N/A	9590	9605	AGCTGGTAAAGG TAAG	A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} G _d sT _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	55	2958
134075 5	N/A	N/A	3995	4010	ATGTAGTGTTTA CAAG	A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	58	2959
134076 9	N/A	N/A	12666	12681	GTTAACCTGCAG CAGA	G _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _d s ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} A _k	51	2960
134079 1	N/A	N/A	17953	17968	TAGAAACTGCTC CTCA	T _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	32	2961
134079 5	N/A	N/A	7789	7804	GTGACATAACTA CTTC	G _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _d sT _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A ds ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	68	2962
134080 1	N/A	N/A	4246	4261	TAAGTGTAAGAG ACAT	T _{ks} A _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	63	2963
134081 0	N/A	N/A	12480	12495	GGAGCTAGATAC TCAA	G _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} T _d sA _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C dsT _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	42	2964
134081 9	N/A	N/A	18530	18545	TCCTACAGTGCT TAGT	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _d sT _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	44	2965
134090 7	N/A	N/A	5121	5136	AAGGAGCCAGTT ATGA	A _{ks} A _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T dsA _{ds} T _{ks} G _{ks} A _k	57	2966
134091 7	N/A	N/A	9666	9681	ATGCAGCTATAG GTAG	A _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} G _d s ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G dsG _{ds} T _{ks} A _{ks} G _k	41	2967

Таблица 51

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
1245927	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAAGT CA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	77	121
1246023	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTCA GT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	81	1526
1341164	610	625	N/A	N/A	GAACAATATGGGAT GA	G _{ks} A _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{es} T _{ks} G _{es} A _k	49	1735
1341172	812	827	15693	15708	СТТАТТGGTAAGTA ТТ	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{es} A _{ks} T _{es} T _k	9	1350
1341178	698	713	12116	12131	GAGACATGAGGTTT TG	G _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{es} T _{ks} T _{es} G _k	49	725
1341186	1079	1094	20894	20909	GCTAGTGCCAAACC AA	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _d sA _{ds} A _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} A _{es} A _k	62	1354
1341188	1017	1032	20832	20847	CAGCATTGATTCGA AA	^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} G _{es} A _{ks} A _{es} A _k	58	263

1341192	1200	1215	21015	21030	ATGTTTATGTAAGC AC	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sA_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ks}G_{es}^mC_{ks}A_{es}^mC_k$	61	2622
1341196	1088	1103	20903	20918	TTGACTGCTGCTAG TG	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}T_{es}$ G_k	29	28
1341199	1083	1098	20898	20913	TGCTGCTAGTGCCA AA	$T_{ks}G_{ks}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}A_{ks}A_{e}$ sA_k	40	1665
1341203	1311	1326	21126	21141	TCTTAAACCTTCCC TG	$T_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $sT_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}$ $T_{es}G_k$	24	2160
1341208	1315	1330	21130	21145	ACAGTCTTAAACCT TC	$A_{ks}^mC_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}T_{ks}T_{es}$ mC_k	46	110
1341209	1257	1272	21072	21087	AGCTTTTGTCCACC TT	$A_{ks}G_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}T_{e}$ sT_k	62	1822
1341215	1323	1338	21138	21153	CTACTTGAACAGTC TT	$^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $sT_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}G_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}$ T_k	47	734
1341221	1327	1342	21142	21157	AATGCTACTTGAAC AG	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ks}A_{es}^mC_{ks}A_{es}$ G_k	39	1045

1341224	1337	1352	21152	21167	TACAGATTGGAATG CT	T _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} dsA _{ks} T _{es} G _{ks} ^m C _{es} T _k	35	1746
1341229	1331	1346	21146	21161	TTGGAATGCTACTT GA	T _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} dsT _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} s ^m C _{ks} T _{es} T _{ks} G _{es} A _k	54	1279
1341230	1351	1366	21166	21181	TTCTGTGGCATGGC TA	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} ^m C _{ks} T _{es} A _k	50	812
1341235	1355	1370	21170	21185	GATATTCTGTGGCA TG	G _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ds ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} sG _{ks} ^m C _{es} A _{ks} T _{es} G _k	52	1046
1341245	1391	1406	21206	21221	GATCTCTTAGCTGT GC	G _{ks} A _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{es} T _{ks} G _{es} ^m C _k	45	502
1341249	1359	1374	21174	21189	TGTTGATATTCTGT GG	T _{ks} G _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} dsT _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _d sT _{ks} G _{es} T _{ks} G _{es} G _k	54	1358
1341252	1431	1446	21246	21261	AAATATGTCCAGGT TG	A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} dsG _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{es} T _{ks} T _{es} G _{ds} k	61	581
1341253	1419	1434	21234	21249	GTTGAGATAAAGCT GC	G _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} dsA _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{es} T _{ks} G _{es} ^m C _k	40	1748
1341256	1423	1438	21238	21253	CCAGGTTGAGATAA AG	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} dsT _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{es} A _{ks} A _{es} G _{ds} k	55	33

1341264	1492	1507	21307	21322	CACCGTTTTGGGCT AA	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _d _s G _{ds} G _{ks} ^m C _{es} T _{ks} A _{es} A _k	42	1516
1341270	1602	1617	21417	21432	ATGTATCTTATAAG AC	A _{ks} T _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d _s A _{ks} A _{es} G _{ks} A _{es} ^m C _k	18	1751
1341272	1501	1516	21316	21331	ATAGAGTTGCACCG TT	A _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _d _s ^m C _{ks} ^m C _{es} G _{ks} T _{es} T _k	45	192
1341276	1617	1632	21432	21447	CGGTCACCTTTCAT AA	^m C _{ks} G _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _d _s A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{es} T _{ks} A _e _s A _k	70	36
1341278	1621	1636	21436	21451	GAGTCGGTCACCTT TC	G _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{es} T _{ks} T _{es} ^m C _k	62	350
1341282	1625	1640	21440	21455	AATAGAGTCGGTCA CC	A _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} _{ds} T _{ks} ^m C _{es} A _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	13	662
1341289	1629	1644	21444	21459	TTAAAATAGAGTCG GT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{es} G _{ks} G _{es} T _k	51	973
1341293	1713	1728	21528	21543	AACATCTCTGGGAC CA	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _d _s G _{ds} G _{ks} A _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} _{es} A _k	36	273
1341294	1708	1723	21523	21538	CTCTGGGACCAAGG AT	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _d _s G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{es} _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{es} G _{ks} A _{es} T _k	39	1908

1341301	1777	1792	21592	21607	ATGTAATAGCCAGT AC	A _{ks} T _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{es} T _{ks} A _{es} ^m C _k	47	430
1341304	1766	1781	21581	21596	AGTACAGTTCCTTT TC	A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{es} T _{ks} T _{es} ^m C _k	40	1597
1341311	1773	1788	21588	21603	AATAGCCAGTACAG TT	A _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{es} G _{ks} T _{es} T _k	36	118
1341319	1781	1796	21596	21611	TCTTATGTAATAGC CA	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} A _k	65	742
1341322	2254	2269	22069	22084	CAAGAGGATAGTCC AT	^m C _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} A _{es} T _k	22	510
1341326	2245	2260	22060	22075	AGTCCATGCAAAAG CA	A _{ks} G _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{es} G _{ks} ^m C _{es} A _k	52	120
1341327	2191	2206	22006	22021	GTCTTGATGTAGTG GG	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} G _{es} G _k	18	1132
1341333	N/A	N/A	9518	9533	CTACASTAATATTG AG	^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _d s ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} T _{es} G _{ks} A _{es} G _k	5	59
1341338	2355	2370	22170	22185	TTATAACTACAAGA GG	T _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds}	55	1289

						$A_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}G_{es}G_k$		
1341345	N/A	N/A	11853	11868	AGCAGAATTGTGAA CG	$A_{ks}G_{ks}^m C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}^m C_{es}G_k$	31	844
1341357	N/A	N/A	12421	12436	TGGTAACGGTGATC AA	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}^m C_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}^m C_{ks}A_{es}A_k$	26	67
1341368	N/A	N/A	16131	16146	GCTCCATAATAATA GC	$G_{ks}^m C_{ks}T_{ds}^m C_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}^m C_k$	15	2665
1341374	N/A	N/A	18099	18114	CTGAAATTGATACA CC	$^m C_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}^m C_{es}A_{ks}^m C_{es}^m C_k$	45	393
1341378	N/A	N/A	17991	18006	GTTAGTATAGTTAT CT	$G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}^m C_{es}T_k$	51	1171
1341381	N/A	N/A	19911	19926	GCATCTTAAGATAC CC	$G_{ks}^m C_{ks}A_{ds}T_{ds}^m C_{ds}$ $sT_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}^m C_{ks}^m C_{es}^m C_k$	41	553
1341385	N/A	N/A	19907	19922	CTTAAGATACCCAG GT	$^m C_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}^m C_{ds}$ $^m C_{ds}^m C_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}T_k$	34	241
1341390	N/A	N/A	20114	20129	GCATCAAGACATTC TA	$G_{ks}^m C_{ks}A_{ds}T_{ds}^m C_{ds}$ $sA_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}^m C_{ds}$ $sA_{ds}T_{ks}T_{es}^m C_{ks}T_{es}A_k$	43	1565

1341398	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAGA AG	T _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _d sA _{ks} G _{es} A _{ks} A _{es} G _k	27	2123
1341403	N/A	N/A	12801	12816	AGGCTGTAAGAGTC AG	A _{ks} G _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A dsG _{ks} T _{es} ^m C _{ks} A _{es} G _k	38	2809
1341405	N/A	N/A	12501	12516	GCAGAAATTCACCT TG	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} T _{ks} T _{es} G _k	53	1002
1341409	N/A	N/A	20422	20437	ACAGTAAAATTATG CC	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T dsA _{ks} T _{es} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	28	477
1341411	N/A	N/A	14194	14209	TGTGATTGAGTTCT CC	T _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T dsT _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{es} T _{ks} ^m C _{es} ^m C k	11	2020
1341414	N/A	N/A	14168	14183	ATAGCAAGCCAACA GA	A _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C dsA _{ds} A _{ks} ^m C _{es} A _{ks} G esA _k	23	2633
1341528	1075	1090	20890	20905	GTGCCAAACCAATG TT	G _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d sA _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C dsA _{ds} A _{ks} T _{es} G _{ks} T _{es} T _k	38	1042
1341536	801	816	15682	15697	GTATTCCATCTATC AG	G _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _d sT _{ds} A _{ks} T _{es} ^m C _{ks} A _{es} G _k	48	727
1341537	791	806	15672	15687	TATCAGACTTCTTA CG	T _{ks} A _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds}	32	103

						${}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}\text{A}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}$ G_{k}		
1341542	1319	1334	21134	21149	TTGAACAGTCTTAA AC	$\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}{}^m$ C_{k}	37	422
1341544	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCTTTT GT	$\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{es}}\text{T}_{\text{k}}$	66	343
1341548	1384	1399	21199	21214	TAGCTGTGCACTCA TT	$\text{T}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ ${}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}$ T_{k}	53	1981
1341550	1398	1413	21213	21228	GAAACTTGATCTCT TA	$\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m$ $\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{es}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}$ A_{k}	54	2717
1341553	1346	1361	21161	21176	TGGCATGGCTACAG AT	$\text{T}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}$ T_{k}	58	423
1341559	1488	1503	21303	21318	GTTTTGGGCTAATG AA	$\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{d}}$ ${}^s\text{G}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}\text{G}_{\text{ks}}\text{A}_{\text{es}}\text{A}_{\text{k}}$	42	1204
1341562	1496	1511	21311	21326	GTTGCACCGTTTTG GG	$\text{G}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{G}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{d}}$ ${}^s\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{es}}\text{G}$ k	35	1827
1341571	1717	1732	21532	21547	TCTAAACATCTCTG GG	$\text{T}_{\text{ks}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}$ $\text{A}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{d}}$ ${}^s\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ks}}\text{T}_{\text{es}}\text{G}_{\text{ks}}\text{G}_{\text{es}}$ G_{k}	21	2287

1341586	2184	2199	21999	22014	TGTAGTGGGAGTCG GA	T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{es} G _{ks} G _{es} A _k	27	587
1341587	1726	1741	21541	21556	CTAAAATTGTCTAA AC	^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} A _{es} A _{ks} A _{es} ^m C _k	19	2590
1341590	N/A	N/A	9337	9352	CCTCGATCCTATAT AC	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d sT _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{es} T _{ks} A _{es} ^m C _k	3	2812
1341593	N/A	N/A	9961	9976	TAAGCTGAGAGTTC TA	T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} dsT _{ks} T _{es} ^m C _{ks} T _{es} A _k	29	2499
1341594	N/A	N/A	11568	11583	TGACAATGGTTGAT AG	T _{ks} G _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} dsG _{ks} A _{es} T _{ks} A _{es} G _k	37	1700
1341597	N/A	N/A	9971	9986	TTGAGTAGTGTAAG CT	T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} dsA _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{es} G _{ks} ^m C _{es} T _k	29	2346
1341598	N/A	N/A	16282	16297	TAGTCTTCAGCAAA GT	T _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{es} A _{ks} G _{es} T _k	35	2632
1341599	N/A	N/A	16377	16392	ACCAAACCTCCAGC AG	A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} dsA _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{es} ^m C _k sA _{es} G _k	32	1948
1341605	N/A	N/A	15491	15506	TTAATGCCACCCTA CC	T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ds ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _d s ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{es} A _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	11	2304

1341606	N/A	N/A	14204	14219	CAGATTATTATGTG AT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sG _{ks} T _{es} G _{ks} A _{es} T _k	31	2723
1341609	N/A	N/A	17986	18001	TATAGTTATCTTCTC A	T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d sT _{ks} ^m C _{es} T _{ks} ^m C _{es} A _k	45	2295
1341616	N/A	N/A	17996	18011	ATGAAGTTAGTATA GT	A _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{es} A _{ks} G _{es} T _k	34	1483

Таблица 52

Подавление РНК HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов,
нацеливающихся на SEQ ID NO: 1 и 2

Номер соединения	SEQ ID NO: 1, стартовый сайт	SEQ ID NO: 1, стоп-сайт	SEQ ID NO: 2, стартовый сайт	SEQ ID NO: 2, стоп-сайт	Последовательность (5'-3')	Описание химической структуры (5'-3')	% подавления	SEQ ID NO
124592 7	N/A	N/A	3433	3448	AGTAGATGGTAA GTCA	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	79	121
124602 3	N/A	N/A	5046	5061	GAGTGAATCATTC AGT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	89	1526
134165 0	1264	1279	21079	21094	GGGAGGTAGCTT TTGT	G _{ks} G _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _d sT _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	17	343
134165 3	1316	1331	21131	21146	AACAGTCTTAAA CCTT	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _k sT _k	75	188

134166 0	1328	1343	21143	21158	GAATGCTACTTGA ACA	G _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} A _k	48	1123
134166 4	1320	1335	21135	21150	CTTGAACAGTCTT AAA	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} A _k	49	500
134166 7	1312	1327	21127	21142	GTCTUAAACCTTC CCT	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _{ys} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _d sT _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _k	35	2968
134167 0	1333	1348	21148	21163	GATTGGAATGCT ACTT	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} G dsA _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _d sT _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _k	48	1435
134167 6	1324	1339	21139	21154	GCTACTTGAACA GTCT	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} C _{ys} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _k	82	811
134167 8	1356	1371	21171	21186	TGATATTCTGTGG CAT	T _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	61	1124
134168 0	1347	1362	21162	21177	GTGGCATGGCTA CAGA	G _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} C _{ys} A dsT _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _d sA _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} A _k	49	501
134168 3	1340	1355	21155	21170	GGCTACAGATTG GAAT	G _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} T k	40	1980
134169 0	1364	1379	21179	21194	GTTCTGTGATA TTC	G _{ks} T _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _d sT _{ds} A _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	70	2969

134169 6	1352	1367	21167	21182	ATTCUGTGGCATG GCT	A _{ks} T _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} T _k	59	2970
134169 9	1387	1402	21202	21217	TCTTAGCTGTGCA CTC	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _k ^s C _k	71	190
134170 5	1393	1408	21208	21223	TTGAUCTCTTAGC TGT	T _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	50	2971
134171 1	1420	1435	21235	21250	GGTTGAGATAAA GCTG	G _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} A dsG _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _k	57	1826
134171 4	1425	1440	21240	21255	GTCCAGGTTGAG ATAA	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} A _y sG _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ks} A k	68	113
134171 8	1461	1476	21276	21291	CTAGGGAAATCTT TCA	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ys} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	19	659
134172 1	693	708	12111	12126	ATGAGGTTTTGAT ACC	A _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ys} G dsT _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	49	569
134172 5	1415	1430	21230	21245	AGATAAAGCTGC CTGC	A _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} A dsA _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _d s ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	35	1515

134172 8	1489	1504	21304	21319	CGTTUTGGGCTAA TGA	${}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{U}_{ys}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}$ k	34	2972
134173 1	1497	1512	21312	21327	AGTTGCACCGTTT TGG	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ys}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^s\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}$ k	38	1905
134173 6	1493	1508	21308	21323	GCACCGTTTTGGG CTA	$\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{C}_{ys}$ ${}^s\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}$ ${}^ds\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}$	67	1593
134173 8	1622	1637	21437	21452	AGAGUCGGTCAC CTTT	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{U}_{ys}{}^m$ $\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}$ T_k	55	2973
134174 4	1504	1519	21319	21334	AGAAUAGAGTTG CACC	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{U}_{ys}\text{A}$ ${}^ds\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}{}^m$ C_k	49	2974
134174 8	1614	1629	21429	21444	TCACCTTTCATAA TGT	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{C}_{ys}$ ${}^s\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_k$	47	2109
134175 4	1618	1633	21433	21448	TCGGUCACCTTTC ATA	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_{ds}\text{U}_{ys}$ ${}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}$ ${}^ds\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}$ A_k	21	2975
134176 1	1630	1645	21445	21460	TTTAAAATAGAGT CGG	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ys}\text{A}_{ds}$ ${}^s\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{G}_{ks}\text{G}_k$	77	1051
134176 4	1626	1641	21441	21456	AAATAGAGTCGG TCAC	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ys}\text{G}$ ${}^ds\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}$ ${}^s\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}$ k	63	740

134176 7	1714	1729	21529	21544	AAACATCTCTGG GACC	A _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	66	2129
134176 8	1710	1725	21525	21540	ATCTCTGGGACC AAGG	A _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} C _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	52	37
134177 3	1718	1733	21533	21548	GTCTAAACATCTC TGG	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ys} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} G _k	47	429
134178 1	1768	1783	21583	21598	CCAGUACAGTTC CTTT	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} U _y sA _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	51	2976
134178 3	1750	1765	21565	21580	CTGTGTTAGCTTT AAT	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} T _k	41	1286
134178 7	794	809	15675	15690	ATCTATCAGACTT CTT	A _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _k	34	2728
134178 9	1778	1793	21593	21608	TATGUAATAGCC AGTA	T _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} U _{ys} A _{ds} dsA _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _d s ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} A _k	43	2977
134179 2	1774	1789	21589	21604	TAATAGCCAGTA CAGT	T _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} ds ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} T _k	51	196
134180 1	2186	2201	22001	22016	GATGUAGTGGGA GTCG	G _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} U _{ys} A _{ds} dsG _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} G _k	35	2978

134180 6	2193	2208	22008	22023	TAGTCTTGATGTA GTG	T _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} C _{ys} T _d sT _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T dsA _{ds} G _{ks} T _{ks} G _k	56	1288
134180 7	1782	1797	21597	21612	TTCTUATGTAATA GCC	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A dsT _{ds} A _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	66	2979
134181 6	2257	2272	22072	22087	AAACAAGAGGAT AGTC	A _{ks} A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A dsT _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} ^m C _k	53	744
134181 7	2247	2262	22062	22077	ATAGUCCATGCA AAAG	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	57	2980
134182 0	N/A	N/A	9511	9526	AATAUTGAGGCA CTGG	A _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} U _{ys} T dsG _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C dsA _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} G _k	48	2981
134182 7	N/A	N/A	9330	9345	CCTAUATACATCC AAG	^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} U _y sA _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _k sG _k	39	2982
134183 0	N/A	N/A	9598	9613	ATGTGAAGAGCT GGTA	A _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ys} A dsA _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C dsT _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} A _k	26	527
134183 2	N/A	N/A	9964	9979	GTGTAAGCTGAG AGTT	G _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ys} A dsG _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _d sG _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	55	2760
134184 0	N/A	N/A	11543	11558	TGACAATGGTTGC CAC	T _{ks} G _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _d sG _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _k	55	1233

134184 2	N/A	N/A	11548	11563	TCTCUTGACAATG GTT	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	62	2983
			11573	11588				
134184 5	N/A	N/A	11858	11873	GATTAAGCAGAA TTGT	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} dsA _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	28	1156
134184 7	805	820	15686	15701	GTAAGTATTCCAT CTA	G _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} dsA _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} A _k	43	1038
134185 1	N/A	N/A	14196	14211	TATGUGATTGAGT TCT	T _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} U _{ys} G _{ds} dsA _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _k	21	2984
134185 3	N/A	N/A	12416	12431	ACGGUGATCAAA TGTA	A _{ks} ^m C _{ks} G _{ks} G _{ds} U _{ys} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ks} A _k	18	2985
134185 5	N/A	N/A	12426	12441	CAGGGTGGTAAC GGTG	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} G _{ds} G _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ds ^m C _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} G _k	29	2729
134186 0	N/A	N/A	16134	16149	GATGCTCCATAAT AAT	G _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} T _{ds} ds ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} T _k	24	2049
134186 1	N/A	N/A	14914	14929	ACATUAGCAAGC TAAG	A _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} U _{ys} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	23	2986
134186 2	N/A	N/A	15494	15509	GCATUAATGCCA CCCT	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} U _{ys} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _k	32	2987

134187 0	N/A	N/A	16287	16302	TAGAATAGTCTTC AGC	T _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} sT _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{ks} ^m C _k	30	1403
134187 7	N/A	N/A	16124	16139	AATAATAGCTCTA TTG	A _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} T _{ks} G _k	16	2410
134188 2	N/A	N/A	17992	18007	AGTTAGTATAGTT ATC	A _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	42	1249
134188 7	N/A	N/A	16380	16395	CCAACCAAACCTT CCAG	^m C _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} A _{ds} C _y s ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} dsT _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	30	2539
134188 9	N/A	N/A	17987	18002	GTATAGTTATCTT CTC	G _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	54	937
134189 0	1082	1097	20897	20912	GCTGCTAGTGCC AAAC	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	39	1587
134189 5	N/A	N/A	18099	18114	CTGAAATTGATAC ACC	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ys} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} sA _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	71	393
134189 6	N/A	N/A	17997	18012	TATGAAGTTAGTA TAG	T _{ks} A _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{ks} G _k	27	1560
134190 0	N/A	N/A	19911	19926	GCATCTTAAGATA CCC	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} T _{ds} C _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} dsT _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	65	553

134190 7	N/A	N/A	18697	18712	CAAAAGACTTTG AGAC	^m C _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ys} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks} ^m C _k	25	2186
134190 8	N/A	N/A	19915	19930	GAGTGCATCTTAA GAT	G _{ks} A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{ks} T k	7	2256
134191 4	N/A	N/A	19907	19922	CTTAAGATACCC AGGT	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} G _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} G _k sT _k	50	241
134191 9	N/A	N/A	20109	20124	AAGACATTCTAG CCTG	A _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} C _{ys} A dsT _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _k	54	2744
134192 3	N/A	N/A	20119	20134	TTACAGCATCAA GACA	T _{ks} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _d sA _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} A _k	46	2409
134192 4	1078	1093	20893	20908	CTAGUGCCAAAC CAAT	^m C _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} Ad sA _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A ksT _k	45	2988
134192 8	N/A	N/A	20194	20209	TTGCAGTTATTAG AAG	T _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _d sA _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	17	2123
134193 0	N/A	N/A	20383	20398	GTAUACAAGT AAGG	G _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} G k	20	2989

134194 1	N/A	N/A	20489	20504	CATAACTTCATAG TGG	$mC_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ys}$ $mC_{ds}T_{ds}T_{ds}mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G$ k	38	866
134194 2	1074	1089	20889	20904	TGCCAAACCAAT GTTT	$T_{ks}G_{ks}mC_{ks}mC_{ds}A_y$ $sA_{ds}A_{ds}mC_{ds}mC_{ds}A$ $dsA_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}$ T_k	35	2673
134194 8	N/A	N/A	12503	12518	TTGCAGAAATTCA CCT	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}mC_{ds}A_{ys}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T$ $dsmC_{ds}A_{ds}mC_{ks}mC_{ks}$ T_k	29	2528
134195 3	1086	1101	20901	20916	GACTGCTGCTAGT GCC	$G_{ks}A_{ks}mC_{ks}T_{ds}G_{ys}$ $mC_{ds}T_{ds}G_{ds}mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}mC_{ks}$ mC_k	60	1899
134195 7	N/A	N/A	20479	20494	TAGTGGACTTCAT TAG	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ys}G$ $dsA_{ds}mC_{ds}T_{ds}T_{ds}mC$ $dsA_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}G_k$	34	2351

Пример 5. Дозозависимое подавление человеческого HSD17B13 с помощью модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

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

Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах. Культивируемые клетки НераRG при плотности 30000-35000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с помощью модифицированных олигонуклеотидов, разбавленных до различных концентраций, как указано в приведенных ниже таблицах. После периода обработки, составляющего примерно 24 часа, измеряли уровни РНК HSD17B13 с применением набора праймеров и зондов для человеческого HSD17B13

RTS43553, как описано ранее. Уровни РНК HSD17B13 нормализовали по общему содержанию РНК, измеренному с применением человеческого GAPDH. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Данные, обозначенные как “н.д.” (нет данных), означают, что доступные данные для этой обработки этим соединением отсутствуют.

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

Таблица 53

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1245094	0	5	75	68	н.д.	0,3
1245641	5	16	52	75	80	0,4
1245744	5	11	40	81	87	0,4
1245822	0	0	57	78	93	0,1
1245901	1	14	38	55	78	0,8
1245927	8	42	76	83	92	0,2
1245952	25	34	51	70	86	0,2
1245979	4	0	38	64	75	0,8
1246005	1	14	60	64	78	0,5
1246134	0	50	75	79	н.д.	0,2
1246135	10	10	42	68	88	0,5
1246161	18	20	63	75	86	0,3
1246550	14	28	58	76	88	0,3
1246706	60	69	68	76	н.д.	0,02

Таблица 54

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC_{50} (мкМ)
1245096	3	17	70	85	н.д.	0,2

1245097	4	40	75	80	76	0,2
1245565	2	0	26	56	65	1,5
1245798	16	37	57	82	90	0,2
1245825	0	11	44	64	81	0,6
1245851	0	9	45	69	84	0,6
1245927	0	25	56	79	82	0,4
1245928	7	42	67	89	95	0,2
1245980	12	43	94	84	н.д.	0,1
1246059	1	15	44	68	81	0,5
1246084	4	18	69	89	93	0,2
1246110	10	41	71	90	н.д.	0,1
1246111	0	22	44	79	83	0,4
1246162	33	31	71	88	94	0,1
1246163	1	17	42	73	92	0,4

Таблица 55

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	19 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245098	25	27	71	80	71	0,2
1245463	0	0	20	63	78	0,9
1245696	15	30	52	74	89	0,3
1245800	0	30	55	82	82	0,3
1245904	12	19	51	73	97	0,3
1245927	3	11	48	68	76	0,6
1245930	7	26	58	77	89	0,3
1245957	0	0	54	75	86	0,5
1245982	7	25	45	78	92	0,3
1245983	0	18	42	67	90	0,5
1246035	0	2	51	73	75	0,6
1246113	12	0	47	75	84	0,6
1247023	0	23	46	75	90	0,4
1247048	9	22	41	74	84	0,4

1247075	0	0	4	50	68	2,0
---------	---	---	---	----	----	-----

Таблица 56

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245075	20	50	62	75	86	0,1
1245829	18	33	58	83	94	0,2
1245855	16	21	59	78	89	0,3
1245927	0	21	54	69	76	0,5
1245932	22	24	56	90	94	0,2
1245933	23	24	63	76	89	0,2
1245958	12	31	43	87	84	0,3
1245959	1	10	46	65	90	0,5
1245984	9	37	62	76	93	0,2
1246036	15	33	65	80	95	0,2
1246063	16	29	53	84	85	0,2
1246115	0	38	66	88	92	0,2
1246140	20	2	54	75	86	0,5
1246192	0	17	52	72	89	0,5
1247024	16	45	82	89	97	0,1

5

Таблица 57

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245076	0	0	32	66	83	0,6
1245415	0	0	22	65	88	0,9
1245649	8	23	49	79	97	0,3
1245857	0	2	35	74	91	0,6
1245927	4	25	57	82	86	0,3
1245960	14	34	54	78	88	0,2
1245986	2	2	30	78	95	0,4

1245987	26	32	58	82	91	0,2
1246013	0	0	27	68	83	0,8
1246064	19	36	63	74	92	0,2
1246116	17	41	75	92	95	0,1
1246169	0	0	30	55	86	1,0
1246195	0	0	26	63	82	0,9
1246610	5	0	2	57	82	1,3
1247078	3	4	28	66	93	0,6

Таблица 58

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245105	0	0	24	61	88	0,8
1245651	3	22	49	78	89	0,3
1245676	0	0	34	67	91	0,7
1245806	28	27	51	69	91	0,2
1245807	1	9	47	80	90	0,4
1245858	16	39	66	86	96	0,2
1245927	0	22	46	79	89	0,4
1245988	8	26	40	65	85	0,5
1246066	26	41	63	86	94	0,1
1246067	0	0	40	51	85	0,9
1246093	0	0	24	64	86	0,7
1246144	5	30	43	78	86	0,3
1246145	0	3	40	72	85	0,6
1246248	28	32	62	86	92	0,1
1247029	0	0	11	36	73	1,9

5

Таблица 59

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)

1245080	7	13	39	70	87	0,5
1245081	4	28	44	72	85	0,4
1245106	0	28	46	80	81	0,4
1245809	0	0	1	48	77	1,6
1245886	0	4	21	62	80	0,9
1245927	16	29	64	84	90	0,2
1245964	16	22	48	72	95	0,3
1245990	15	4	29	61	86	0,7
1245991	0	9	26	63	83	0,8
1246068	14	31	49	73	92	0,3
1246095	10	16	46	69	88	0,4
1246121	0	18	37	76	86	0,5
1246173	3	26	58	83	89	0,3
1246562	5	19	26	70	88	0,5

Таблица 60

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245212	3	1	43	63	88	0,6
1245680	0	0	22	64	82	0,9
1245681	0	17	58	80	94	0,3
1245888	17	22	41	72	87	0,4
1245927	0	16	52	78	93	0,4
1245967	0	9	41	62	89	0,6
1246019	17	26	62	92	91	0,2
1246070	7	31	46	74	94	0,3
1246123	0	16	37	58	83	0,7
1246226	12	30	56	86	89	0,2
1246227	0	6	0	55	78	1,4
1246824	0	0	17	40	81	1,5
1246902	0	17	40	74	86	0,5
1246903	35	35	60	68	84	0,2

1246929	0	18	40	65	87	0,6
---------	---	----	----	----	----	-----

Таблица 61

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245085	18	21	49	79	95	0,3
1245162	19	5	41	78	97	0,4
1245579	0	8	39	65	87	0,6
1245656	20	33	47	80	83	0,3
1245682	23	42	53	87	93	0,2
1245838	9	0	28	77	92	0,5
1245916	1	25	26	60	82	0,7
1245927	14	36	76	77	86	0,2
1245968	24	43	69	88	88	0,1
1245969	0	9	32	67	74	0,9
1246124	7	12	31	76	90	0,5
1246203	0	0	21	58	87	1,0
1246489	2	14	44	86	86	0,4
1246853	0	0	16	52	77	1,3
1247061	0	12	32	70	93	0,5

5

Таблица 62

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245580	3	9	49	58	89	0,5
1245607	0	16	33	77	87	0,5
1245684	35	51	77	92	96	0,1
1245685	13	25	59	80	93	0,2
1245736	0	0	45	81	95	0,6
1245737	13	23	53	83	94	0,3
1245919	0	0	0	72	90	1,0

1245927	0	9	37	84	77	0,4
1245996	29	53	74	91	97	0,1
1245997	16	31	54	79	90	0,2
1246022	49	54	80	93	94	0,0
1246023	0	40	89	86	95	0,2
1246048	12	0	73	73	97	0,3
1246074	7	43	73	84	94	0,2
1246075	0	0	41	70	88	0,7

Таблица 63

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245141	12	30	57	84	90	0,2
1245374	29	7	43	65	85	0,4
1245660	7	12	36	73	94	0,4
1245738	36	38	61	80	88	0,1
1245790	50	61	68	87	95	<0,2
1245927	0	23	58	85	90	0,3
1245972	24	39	58	79	90	0,2
1245973	0	26	41	66	75	0,5
1245998	12	10	43	78	89	0,4
1245999	0	19	60	87	88	0,3
1246025	35	54	84	94	89	0,0
1246051	4	26	54	78	92	0,3
1246128	37	38	58	84	92	0,1
1246701	0	4	12	20	40	5,0
1246909	0	17	27	66	86	0,7

5

Таблица 64

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)

1245142	0	9	40	64	78	0,8
1245246	15	32	33	74	91	0,3
1245610	28	44	61	82	97	0,1
1245715	0	0	37	65	86	0,9
1245844	38	37	53	75	89	0,1
1245927	11	27	64	75	81	0,3
1245975	0	11	48	71	82	0,5
1246027	0	2	15	71	85	0,8
1246052	36	41	57	79	85	0,1
1246053	0	0	9	56	74	1,5
1246104	21	40	64	77	91	0,2
1246105	0	0	3	47	73	1,8
1246130	35	13	54	78	91	0,2
1246157	44	37	62	78	91	0,1
1246391	0	0	2	48	83	1,5

Таблица 65

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1245092	9	20	39	68	89	0,4
1245639	0	0	21	65	85	0,8
1245716	20	27	40	69	86	0,4
1245927	0	0	25	74	64	1,2
1245976	9	29	57	77	86	0,3
1245977	0	21	44	76	94	0,4
1246002	38	51	64	79	91	0,1
1246028	0	0	19	56	80	1,2
1246029	0	18	50	73	86	0,4
1246081	5	19	48	75	88	0,4
1246185	13	15	43	62	79	0,6
1246314	3	8	36	72	92	0,5
1246340	28	32	37	58	85	0,4

1246705	1	14	20	42	70	1,8
1246861	0	0	7	25	63	5,0

Таблица 66

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	9	21	57	83	87	0,3
1340071	0	0	0	56	88	1,3
1340085	0	0	27	68	91	0,8
1340154	0	20	48	80	90	0,4
1340360	0	0	0	51	42	3,8
1340385	4	35	69	82	72	0,3
1340448	0	0	27	78	74	0,9
1340543	5	15	62	78	86	0,3
1340546	0	12	40	65	56	1,2
1340549	0	4	50	78	92	0,4
1340601	0	0	31	54	81	1,1
1340684	0	0	31	58	84	0,9
1340704	0	8	25	69	83	0,8
1340762	0	13	41	71	79	0,7
1340878	1	1	30	79	85	0,6

5

Таблица 67

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	0	20	55	82	88	0,4
1340206	0	22	55	71	90	0,4
1340208	12	12	51	69	92	0,4
1340226	0	0	43	73	96	0,6
1340260	0	0	33	56	78	1,0
1340268	0	0	35	55	90	0,9

1340334	0	5	30	67	86	0,8
1340397	0	0	49	73	88	0,7
1340555	1	13	41	63	76	0,7
1340585	0	13	47	77	74	0,6
1340603	18	16	47	69	85	0,4
1340647	14	35	76	83	94	0,2
1340789	10	14	32	73	83	0,5
1340834	14	18	48	74	79	0,4
1340895	0	19	32	65	87	0,6

Таблица 68

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	0	25	47	76	85	0,4
1340168	6	0	32	80	90	0,6
1340401	4	11	50	78	79	0,4
1340449	26	8	59	81	93	0,3
1340548	0	17	51	78	92	0,4
1340626	0	5	45	80	90	0,5
1340646	6	31	57	67	58	0,6
1340653	2	0	38	69	77	0,8
1340780	6	23	36	73	83	0,5
1340820	20	35	55	84	88	0,2
1340821	0	0	21	40	60	2,7
1340847	9	20	45	60	88	0,5
1340857	0	0	11	46	66	2,3
1340859	14	32	47	71	84	0,3
1340908	16	33	60	84	92	0,2

5

Таблица 69

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13
-------	-----------------------

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC₅₀ (мкМ)
1246023	0	16	42	80	87	0,5
1340153	0	18	38	75	82	0,5
1340227	0	21	57	70	90	0,4
1340435	14	27	57	78	90	0,3
1340441	6	14	32	70	74	0,7
1340493	13	23	54	70	88	0,3
1340510	11	13	27	66	87	0,6
1340511	0	0	7	52	74	1,6
1340572	19	23	53	75	89	0,3
1340630	20	25	42	75	87	0,3
1340670	16	24	51	74	93	0,3
1340782	0	26	54	77	92	0,3
1340840	0	3	23	43	67	1,9
1340848	0	0	30	71	91	0,7
1340861	22	34	47	74	90	0,2

Таблица 70

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC₅₀ (мкМ)
1246023	3	22	55	79	84	0,3
1340159	10	13	49	83	80	0,4
1340481	0	0	34	64	82	0,8
1340502	0	4	37	71	87	0,6
1340564	5	10	34	72	85	0,5
1340635	7	21	40	79	82	0,4
1340649	0	0	42	69	89	0,6
1340672	0	20	47	72	76	0,6
1340743	12	18	46	80	90	0,3
1340779	5	7	39	68	40	0,6
1340793	3	24	66	86	91	0,2
1340796	0	19	61	88	84	0,3

1340799	16	34	72	86	89	0,2
1340827	16	31	48	72	81	0,3
1340881	10	28	52	59	79	0,4

Таблица 71

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	0	20	42	58	79	0,7
1341183	11	18	27	53	57	2,0
1341190	0	3	29	53	48	2,4
1341193	11	27	53	63	68	0,5
1341195	15	13	12	61	71	1,2
1341239	16	0	27	62	83	0,7
1341262	0	4	36	52	78	0,9
1341273	6	18	38	63	81	0,6
1341303	29	21	44	61	90	0,3
1341313	9	33	58	67	85	0,3
1341315	8	28	52	79	82	0,3
1341342	24	25	37	51	81	0,6
1341348	15	25	43	71	70	0,5
1341391	0	2	35	49	70	1,3
1341547	13	2	40	61	83	0,6

5

Таблица 72

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	19	1	38	77	89	0,4
1341026	10	20	43	73	83	0,4
1341032	0	13	14	74	92	0,6
1341035	5	0	36	62	74	1,0
1341036	23	28	53	78	93	0,2

1341038	17	25	57	76	85	0,3
1341052	6	13	52	69	79	0,5
1341062	0	23	47	66	79	0,5
1341095	0	17	51	61	81	0,6
1341108	28	34	58	81	83	0,2
1341146	6	0	39	66	70	0,9
1341206	28	25	45	81	87	0,2
1341260	23	24	37	66	78	0,5
1341283	8	23	40	67	90	0,4
1341308	18	29	54	71	86	0,3

Таблица 73

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	0	0	47	66	89	0,6
1340983	0	0	26	55	45	3,1
1340995	1	17	37	66	62	0,9
1341011	0	0	34	50	81	1,0
1341043	0	3	40	50	44	2,2
1341050	0	7	39	55	76	0,9
1341057	6	9	39	57	78	0,8
1341068	0	0	11	46	79	1,5
1341075	0	0	0	39	55	3,1
1341118	0	8	13	31	74	2,2
1341145	0	17	37	69	83	0,6
1341154	0	0	47	43	79	1,0
1341244	10	0	21	55	68	1,5
1341335	0	0	25	51	55	2,4
1341510	4	17	34	57	66	1,0

Таблица 74

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	1	20	59	67	88	0,4
1340992	0	0	0	51	76	1,8
1341004	0	12	31	55	77	0,9
1341022	15	18	25	65	84	0,6
1341048	1	15	43	74	85	0,5
1341077	8	16	38	54	71	0,9
1341104	0	23	38	64	79	0,6
1341140	12	17	41	64	82	0,5
1341151	13	31	52	71	80	0,3
1341271	8	0	43	65	80	0,7
1341318	23	17	49	61	55	1,0
1341436	0	23	46	64	77	0,6
1341437	3	0	16	60	88	0,9
1341654	0	24	53	66	69	0,6
1341668	7	25	42	56	82	0,6

Таблица 75

5 Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	2	24	40	70	92	0,4
1341651	19	35	41	67	85	0,3
1341655	0	0	13	70	89	0,9
1341671	13	27	35	66	91	0,4
1341675	9	22	46	77	76	0,4
1341686	2	2	31	61	78	0,9
1341703	16	14	33	52	58	1,8
1341735	12	32	54	71	84	0,3
1341742	13	26	39	66	84	0,4

1341797	0	0	34	65	91	0,6
1341815	0	21	20	65	75	0,9
1341839	25	16	39	60	87	0,5
1341899	14	28	42	66	77	0,5
1341911	7	29	46	67	90	0,4
1341913	0	2	0	48	59	3,2

Таблица 76

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в клетках НераRG

№ ION	% подавления HSD17B13					
	20 нМ	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
1246023	0	7	18	81	92	0,6
1341531	18	21	38	62	76	0,6
1341561	26	22	39	75	70	0,4
1341644	0	11	60	82	90	0,4
1341645	0	20	0	39	79	1,8
1341646	3	0	8	57	76	1,3
1341968	0	0	10	72	90	0,8
1341980	8	9	26	54	78	1,0

5

Пример 6. Конструкция модифицированных олигонуклеотидов для человеческого HSD17B13

Некоторые описанные выше модифицированные олигонуклеотиды дополнительно модифицировали путем конъюгирования на 5'-конце с LICA-1-компонентом. Полученные в результате соединения и их неконъюгированные аналоги перечислены в нижеприведенной таблице. Эти соединения характеризуются идентичными описанным выше "исходным соединениям" последовательностью и химической структурой олигонуклеотида.

15

Таблица 77

Конструкция 5'-LICA-1-конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на человеческий HSD17B13

GalNac- конъюгированное соединение №	Исходное соединение №	Последовательность (5'- 3')	SEQ ID NO
1310535	1246163	CAACATGTAATAGGC	286
1371966	1245806	AAAATAGAGTCGGTCA	817
1371968	1246068	AGCATAAGTTACCAGA	983
1371969	1246115	AAATTATACTTTTCCG	596
1371971	1246063	GTTTTATAACTGAGCT	594
1371973	1246019	GAATTTTTGAGGTTGG	1215
1371974	1245987	TCTCAAGGAGTACTTC	747
1371976	1245952	GTCATAAAAATCGCTG	43
1371978	1245930	AAGATAAGTAGATGGT	355
1371979	1245972	GCACTAAAGGTTTCTG	1602
1371981	1245980	ATACTAATGTCCAAGG	201
1373086	1245649	CTACTTGAACAGTCTT	734
1373087	1246903	AGTTAGTATAGTTATC	1249
1373089	1246134	CTCATTTATGTACCAA	51
1373090	1246162	ACTATGTAATAGGCAG	208
1373097	1245984	ACAATTTTTCCAATCC	513
1373098	1246022	AGTGAATCATTCAGTA	1449
1373099	1245996	CATTCGAATTTCTTCA	1448
1373101	1245790	GTATCTTATAAGACTA	1595
1394140	1341675	CTACUTGAACAGTCTT	2868
1394141	1340820	GTAGATGGTAAGTCAA	2567
1394142	1341283	TGATATTCTGTGGCAT	1124
1394143	1341313	TATGTAATAGCCAGTA	508
1394144	1341742	GTATCTTATAAGACTA	1595
1394145	1341038	TTCTTATGTAATAGCC	819
1394146	1341735	CACCGTTTTGGGCTAA	1516
1394147	1341032	TTATGTAATAGCCAGT	586
1394148	1341108	GCATCTTAAGATACCC	553
1394149	1340435	TAGAACTGTGTTGCTT	2535
1394150	1340908	TAGAGTGAATCATTCA	2420

1394151	1340208	GAGTAGTGTAAGCTGA	2204
1394152	1340782	GAGATTTGAAGGTTAG	2561
1371970	1246157	GCAGTAAAGTGCTAAG	1843
1371972	1246025	AGCCTTAGAGTGAATC	1682
1373094	1246036	TGAAAACCTCAGCCAGC	515
1373096	1245968	GTAATTTTCAGATCCC	1291
1373100	1245682	GTTGATATTCTGTGGC	1280

Пример 7. Дозозависимое подавление человеческого HSD17B13 *ex-vivo* в гепатоцитах трансгенной мыши

Описанные выше конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды тестировали на предмет подавления РНК HSD17B13 при различных дозах в первичных мышинных гепатоцитах, извлеченных из трансгенных мышей.

Модель на трансгенных мышах разрабатывали самостоятельно с использованием фосмиды, содержащей ген человеческого HSD17B13 (ID в базе данных клонов NCBI: ABC8-43206400A10). Клон расщепляли по сайтам рестрикции *NotI* (по 2 разным сайтам) с получением фрагмента, содержащего 19118 п. о. из человеческого гена HSD17B13, включая вышележащую, составляющую 12175 п. о., и нижележащую, составляющую 7553 п. о., области. Этот фрагмент гена вводили в оплодотворенные яйцеклетки мышей линии C57/BL/6NTac путем пронуклеарной инъекции с получением первичных линий huHSD 17469 и 17470. В экспериментах, описанный в данном документе, применяли трансгенных мышей, которые происходят от первичной линии 17469. В данной модели экспрессия РНК HSD17B13 человека обнаруживается в печени. Мышей умерщвляли, и их гепатоциты собирали для использования в экспериментах по тестированию конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов.

Конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды тестировали в серии экспериментов с использованием одних и тех же условий культивирования. Результаты каждого эксперимента представлены в приведенных ниже отдельных таблицах. Описанные выше первичные трансгенные мышинные гепатоциты высевали при плотности 20000 клеток на лунку и обрабатывали путем свободного поглощения конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов, разбавленных до различных концентраций, которые указаны в приведенных ниже таблицах. После инкубирования в течение ночи измеряли уровни РНК HSD17B13 с использованием набора праймеров и зондов для человеческого HSD17B13 RTS43553, как описано в данном документе ранее. Уровни РНК

5 HSD17B13 нормализовали по общему содержанию GAPDH. Результаты представлены в приведенных ниже таблицах в виде процента подавления HSD17B13 относительно необработанных контрольных клеток. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для каждого модифицированного олигонуклеотида рассчитывали с использованием линейной регрессии на линейно-логарифмическом графике по данным в Excel, и ее значения также представлены в приведенных ниже таблицах.

Таблица 78

10 Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в первичных мышечных гепатоцитах

№ ION	% подавления						IC ₅₀ (нМ)
	1,95 нМ	7,81 нМ	31,25 нМ	125нМ	500 нМ	2000 нМ	
1310535	38	53	80	87	85	90	3,2
1371966	41	52	87	88	91	89	4,1
1371968	39	56	84	94	91	90	4,1
1371969	23	60	81	88	88	92	5,2
1371971	6	45	54	70	85	76	34,1
1371973	38	61	84	93	94	96	2,2
1371974	4	31	65	74	74	82	38,6
1371976	16	62	79	87	90	93	7,3
1371978	0	39	84	92	89	88	18,4
1371979	10	38	70	82	85	87	21,0
1371981	33	68	86	94	93	95	1,9

Таблица 79

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в первичных мышечных гепатоцитах

№ ION	% подавления						IC ₅₀ (нМ)
	1,95 нМ	7,81 нМ	31,25 нМ	125 нМ	500 нМ	2000 нМ	
1373086	24	49	78	83	86	84	8,9
1373087	23	20	67	70	64	65	22,6
1373089	36	62	84	92	91	92	4,0
1373090	43	49	69	81	80	82	5,4

1373097	41	64	84	89	92	91	1,3
1373098	43	69	80	87	89	89	2,3
1373099	19	37	68	84	83	86	13,8
1373101	9	41	66	83	85	92	20,5
1394140	5	42	80	78	85	88	19,6
1394142	5	49	73	87	89	91	16,4
1371966	4	55	77	88	88	87	11,5

Таблица 80

Многодозовый анализ модифицированных олигонуклеотидов в первичных мышинных гепатоцитах

№ ION	% подавления						IC ₅₀ (нМ)
	1,95 нМ	7,81 нМ	31,25 нМ	125 нМ	500 нМ	2000 нМ	
1394143	19	45	80	83	89	89	10,6
1394144	16	21	54	70	75	80	48,1
1394145	37	44	83	91	88	88	6,2
1394146	3	30	67	74	82	77	38,2
1394147	30	71	85	94	94	93	4,0
1394148	41	80	88	90	87	91	1,7
1394149	1	26	56	72	78	82	50,9
1394150	14	45	80	84	88	85	12,8
1394151	0	37	63	81	83	85	42,5
1394152	8	35	63	82	81	87	28,1
1371966	0	61	72	82	89	88	16,7

5 **Пример 8. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных по отношению к человеческому HSD17B13, у мышей CD-1**

Мыши CD-1 представляют собой многоцелевую мышиную модель, часто применяемую для тестирования на предмет безопасности и эффективности. В данном исследовании мышей CD-1 обрабатывали конъюгированными модифицированными олигонуклеотидами, отобранными после проведения исследований, описанных выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

Группам самцов мышей CD-1 в возрасте от 6 до 8 недель вводили путем подкожной инъекции один раз в неделю на протяжении шести недель (в общей сложности 7 процедур обработки) по 25 мг/кг конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов. Одной группе самцов мышей CD-1 путем инъекции вводили PBS. Мышей подвергали эвтаназии через 48 часов после последнего введения.

ИССЛЕДОВАНИЕ 1

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни азота мочевины в крови (BUN), альбумина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и креатинина (CREA) в плазме крови с использованием автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 81

Биохимические маркеры плазмы крови у самцов мышей CD-1

№ ION	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	CREA (мг/дл)	BUN (мг/дл)
PBS	2,5	25	52	0,2	23
1310535	2,6	32	44	0,2	24
1371966	2,7	31	40	0,2	23
1371968	2,7	26	42	0,2	23
1371969	2,6	28	59	0,2	24
1371970	2,6	277	225	0,2	24
1371971	2,8	41	74	0,2	24
1371972	2,4	810	568	0,2	24
1371973	2,3	50	78	0,2	22
1371974	2,7	60	61	0,2	25
1371976	2,7	32	61	0,2	22
1371978	2,7	51	59	0,2	21
1371979	2,7	32	70	0,2	23

Значения веса тела и органов

Значения веса тела мышей CD-1 измеряли в дни 1 и 44, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, почек и селезенки, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 82

Значения веса тела и органов (в граммах)

5

№ ION	Вес тела (г)		Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
	День 1	День 44			
PBS	34	42	2,4	0,5	0,1
1310535	33	42	2,4	0,6	0,1
1371966	32	39	2,2	0,6	0,1
1371968	30	38	2,1	0,5	0,1
1371969	33	43	2,4	0,5	0,1
1371970	29	36	2,1	0,5	0,1
1371971	33	41	2,5	0,6	0,2
1371972	33	40	3,1	0,7	0,2
1371973	31	38	1,7	0,5	0,1
1371974	34	40	2,4	0,6	0,1
1371976	32	40	2,4	0,6	0,1
1371978	32	38	2,4	0,5	0,1
1371979	33	38	2,3	0,6	0,1

Гематологические анализы

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT). Результаты
10 представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 83

Число клеток крови у мышей CD-1

№ ION	HCT (%)	PLT (10 ⁹ /л)
PBS	46	1155
1310535	50	1389
1371966	46	1415
1371968	47	1372

1371969	45	1059
1371970	48	1395
1371971	46	1244
1371972	44	1360
1371973	47	968
1371974	45	1362
1371976	49	1199
1371978	47	1417
1371979	48	1190

ИССЛЕДОВАНИЕ 2

Биохимические маркеры плазмы крови

5 Для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни азота мочевины в крови (BUN), альбумина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и креатинина (CREA) в плазме крови с использованием автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в
10 приведенной ниже таблице.

Таблица 84

Биохимические маркеры плазмы крови у самцов мышей CD-1

№ ION	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	CREA (мг/дл)	BUN (мг/дл)
PBS	2,8	36	57	0,11	19
1371981	2,7	26	39	0,14	24
1373086	2,6	39	59	0,12	24
1373087	2,6	31	54	0,13	23
1373089	2,5	107	88	0,12	24
1373090	2,5	27	45	0,11	25
1373094	2,8	687	532	0,15	23
1373096	2,7	57	87	0,13	23
1373097	2,4	67	71	0,13	23
1373098	2,5	67	73	0,12	24

1373099	2,7	43	75	0,12	22
1373100	2,7	373	365	0,12	25
1373101	2,5	153	179	0,14	23

Значения веса тела и органов

Значения веса тела мышей CD-1 измеряли в дни 1 и 42, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, почек и селезенки, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 85

Значения веса тела и органов (в граммах)

№ ION	Вес тела (г)		Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
	День 1	День 42			
PBS	27	38	1,9	0,6	0,1
1371981	27	39	2,5	0,6	0,1
1373086	27	38	2,1	0,5	0,1
1373087	27	40	2,4	0,6	0,1
1373089	26	39	2,8	0,5	0,1
1373090	27	38	2,4	0,5	0,2
1373094	28	41	2,9	0,6	0,2
1373096	27	42	2,5	0,6	0,2
1373097	27	42	2,52	0,49	0,17
1373098	27	39	2,48	0,51	0,13
1373099	27	39	2,44	0,61	0,14
1373100	26	37	2,11	0,52	0,16
1373101	29	45	2,68	0,63	0,20

Гематологические анализы

10 Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT), числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов (NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 86

Число клеток крови у мышей CD-1

№ ION	HCT (%)	PLT (10³/мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	45	1150	19	3	77
1371981	46	1398	18	3	76
1373086	44	1415	17	3	74
1373087	42	1343	21	3	73
1373089	43	1216	21	3	72
1373090	42	1332	21	3	52
1373094	44	1307	24	3	68
1373096	47	1161	19	3	69
1373097	42	1394	25	3	67
1373098	44	1432	24	4	68
1373099	44	1201	20	3	75
1373100	41	1031	16	3	77
1373101	45	1236	28	4	65

ИССЛЕДОВАНИЕ 35 *Биохимические маркеры плазмы крови*

Для оценки эффекта модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни азота мочевины в крови (BUN), альбумина, аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), общего билирубина (TBIL) и креатинина (CREA) в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 87

Биохимические маркеры плазмы крови у самцов мышей CD-1

№ ION	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	CREA (мг/дл)	BUN (мг/дл)	TBIL (мг/дл)
PBS	2,8	25	56	0,1	26	0,2
1394140	2,9	38	72	0,2	24	0,2

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

1394142	2,5	67	92	0,1	23	0,2
1394143	2,7	30	55	0,1	22	0,2
1394144	2,7	37	69	0,1	24	0,2
1394145	2,7	50	67	0,1	25	0,1
1394146	2,8	142	203	0,1	24	0,2
1394147	2,5	63	80	0,1	25	0,1
1394148	3,1	219	193	0,1	23	0,2
1394149	2,9	746	757	0,2	25	0,3
1394150	2,7	608	451	0,1	22	0,2

Значения веса тела и органов

Значения веса тела мышей CD-1 измеряли в дни 1 и 39, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования измеряли значения веса печени, почек и селезенки, и они представлены в приведенной ниже таблице.

5

Таблица 88

Значения веса тела и органов (в граммах)

№ ION	Вес тела (г)		Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
	День 1	День 39			
PBS	29	36	1,8	0,5	0,1
1394140	28	36	2,0	0,5	0,1
1394142	30	38	1,8	0,5	0,2
1394143	29	37	2,1	0,5	0,1
1394144	29	37	2,1	0,5	0,1
1394145	30	38	2,4	0,5	0,2
1394146	29	37	2,1	0,5	0,1
1394147	31	38	2,5	0,5	0,2
1394148	29	37	2,6	0,5	0,2
1394149	27	35	2,3	0,4	0,1
1394150	27	35	2,3	0,5	0,2

Гематологические анализы

10 Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT), числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов

(NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 89

Число клеток крови у мышей CD-1

№ ION	HCT (%)	PLT (10 ³ /мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	53	1271	17	3	74
1394140	52	1221	20	3	72
1394142	50	1249	28	3	64
1394143	50	1165	17	3	76
1394144	49	1090	18	3	75
1394145	52	1292	21	3	73
1394146	50	1382	27	3	66
1394147	52	1343	22	3	69
1394148	52	1286	27	3	64
1394149	46	1613	26	3	66
1394150	47	1444	13	2	79

5

Пример 9. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на человеческий HSD17B13, у крыс линии Спрег-Доули

Крысы линии Спрег-Доули представляют собой многоцелевую модель, используемую для оценивания безопасности и эффективности. В данном исследовании крыс обрабатывали конъюгированными модифицированными олигонуклеотидами Ionis из исследований, описанных в примерах выше, и оценивали в отношении изменений уровней различных биохимических маркеров плазмы крови.

Обработка

Крыс линии Спрег-Доули выдерживали в условиях цикла чередования 12 часов света и темноты и кормили *ad libitum* стандартным кормом для крыс Purina. Группам по 4 крысы линии Спрег-Доули в каждой еженедельно вводили путем подкожной инъекции по 25 мг/кг конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов на протяжении 6 недель (всего 7 доз). Через 72 часа после последней дозы крыс подвергали эвтаназии, и органы, мочу и плазму крови собирали для дополнительного анализа.

20

ИССЛЕДОВАНИЕ 1

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни аминотрансфераз в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланин-трансаминазы) и AST (аспартат-трансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Также измеряли уровни креатинина (CREA), альбумина и азота мочевины в крови (BUN) в плазме крови с помощью того же клинического биохимического анализатора, и результаты также представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 90

Биохимические маркеры плазмы крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	CREA (мг/дл)	BUN (мг/дл)
PBS	3,4	34	53	0,3	13
1310535	3,2	35	68	0,3	14
1371966	3,5	33	66	0,3	16
1371968	3,8	36	57	0,4	16
1371969	3,0	25	68	0,3	16
1371970	3,4	48	101	0,3	15
1371971	3,6	34	72	0,3	16
1371972	3,5	51	76	0,4	15
1371973	3,6	36	62	0,3	14
1371974	3,3	37	76	0,4	15
1371976	3,4	31	55	0,3	15
1371978	3,4	37	67	0,3	15
1371979	3,5	117	122	0,3	12

Гематологические анализы

15 Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 91

Число клеток крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	HCT (%)	PLT (10⁹/л)
PBS	47	849
1310535	43	954
1371966	46	844
1371968	47	1010
1371969	43	810
1371970	48	1016
1371971	46	893
1371972	46	1019
1371973	44	857
1371974	46	930
1371976	45	843
1371978	45	900
1371979	47	1077

Функция почек

- 5 Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции почек измеряли уровни общего белка и креатинина в моче с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Значения соотношения общего белка и креатинина (соотношения Р/С) представлены в приведенной ниже таблице.

10

Таблица 92

Соотношение общего белка и креатинина у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Соотношение Р/С в моче
PBS	0,5
1310535	0,4
1371966	0,8
1371968	0,7

1371969	0,6
1371970	0,6
1371971	1,1
1371972	0,4
1371973	0,7
1371974	0,8
1371976	0,7
1371978	0,5
1371979	0,8

Значения веса тела и органов

Значения веса тела крыс линии Спрег-Доули измеряли в дни 1 и 40, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования
5 измеряли значения веса печени, сердца, селезенки и почек, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 93

Значения веса тела и органов у крыс линии Спрег-Доули (в граммах)

№ ION	Вес тела (г)		Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
	День 1	День 40			
PBS	140	464	18	3,2	1,1
1310535	152	476	20	3,7	1,5
1371966	150	437	17	3,1	1,0
1371968	147	419	15	2,9	1,0
1371969	151	423	16	3,5	2,0
1371970	151	440	16	2,9	1,1
1371971	138	406	17	3,1	1,4
1371972	144	424	12	2,7	1,0
1371973	141	401	14	3,0	1,3
1371974	143	443	16	3,0	1,1
1371976	126	412	16	2,8	1,0
1371978	155	452	17	3,3	1,3
1371979	148	458	19	3,1	1,3

Биохимические маркеры плазмы крови

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни аминотрансфераз в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланин-трансаминазы) и AST (аспартат-трансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Также измеряли уровни креатинина (CREA), альбумина и азота мочевины в крови (BUN) в плазме крови с помощью того же клинического биохимического анализатора, и результаты также представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 94

Биохимические маркеры плазмы крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	CREA (мг/дл)	BUN (мг/дл)
PBS	3,6	33	56	0,3	16
1371981	3,7	35	57	0,3	17
1373086	3,7	35	87	0,4	19
1373087	3,3	33	64	0,4	18
1373089	3,7	92	129	0,3	18
1373090	3,5	38	72	0,4	18
1373094	3,7	187	311	0,4	16
1373096	3,3	69	171	0,3	18
1373097	3,2	40	86	0,3	17
1373098	3,8	37	74	0,3	17
1373099	3,6	33	60	0,4	16
1373100	3,1	39	115	0,3	20
1373101	3,4	37	80	0,3	14

Гематологические анализы

15 Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов (NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 95

Число клеток крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	HCT (%)	PLT (10³/мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	51	709	14	3	72
1371981	52	769	11	2	84
1373086	47	921	8	2	88
1373087	50	764	6	3	89
1373089	49	1217	7	3	88
1373090	50	766	10	4	85
1373094	53	943	14	2	81
1373096	61	376	6	3	89
1373097	49	746	5	3	90
1373098	49	929	10	3	85
1373099	47	717	8	3	85
1373100	42	823	6	4	87
1373101	48	693	7	3	87

Функция почек

- 5 Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции почек измеряли уровни общего белка и креатинина в моче с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Значения соотношения общего белка и креатинина (соотношения P/C) представлены в приведенной ниже таблице.

10

Таблица 96

Соотношение общего белка и креатинина у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Соотношение P/C в моче
PBS	1,0
1371981	1,7
1373086	1,5
1373087	1,7

1373089	1,5
1373090	1,3
1373094	3,3
1373096	1,5
1373097	1,3
1373098	1,2
1373099	1,9
1373100	0,9
1373101	1,7

Значения веса тела и органов

Значения веса тела крыс линии Спрег-Доули измеряли в дни 1 и 44, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования
5 измеряли значения веса печени, сердца, селезенки и почек, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 97

Значения веса тела и органов у крыс линии Спрег-Доули (в граммах)

№ ION	Вес тела (г)		Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
	День 1	День 44			
PBS	146	458	19	3,1	1,0
1371981	141	424	21	3,4	1,1
1373086	151	434	19	3,0	1,8
1373087	143	433	19	3,3	1,3
1373089	149	431	21	3,5	2,1
1373090	142	453	19	3,2	1,3
1373094	142	449	19	3,2	1,4
1373096	149	460	23	3,6	3,2
1373097	136	400	17	3,3	2,2
1373098	130	389	20	2,9	1,5
1373099	152	421	16	2,9	1,6
1373100	146	453	19	4,2	2,3
1373101	140	412	17	2,9	1,5

ИССЛЕДОВАНИЕ 3*Биохимические маркеры плазмы крови*

Для оценки эффекта конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов в отношении функции печени измеряли уровни аминотрансфераз в плазме крови с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Измеряли уровни ALT (аланин-трансаминазы) и AST (аспартат-трансаминазы) в плазме крови, и результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в приведенной ниже таблице. Также измеряли уровни креатинина (CREA), альбумина, общего билирубина (TBIL) и азота мочевины в крови (BUN) в плазме крови с помощью того же клинического биохимического анализатора, и результаты также представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 98

Биохимические маркеры плазмы крови у крыс линии Спрег-Доули

№ ION	Альбумин (г/дл)	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	CREA (мг/дл)	BUN (мг/дл)	TBIL (мг/дл)
PBS	3,2	41	62	0,3	18	0,2
1394140	3,6	48	123	0,4	20	0,3
1394142	3,0	57	136	0,4	23	0,2
1394143	3,3	122	201	0,3	19	0,4
1394144	3,2	38	73	0,4	18	0,1
1394145	3,6	112	187	0,4	17	0,2
1394146	3,4	54	98	0,4	20	0,2
1394147	3,1	53	110	0,3	18	0,2
1394148	3,5	45	57	0,4	19	0,3
1394149	3,7	94	102	0,5	27	0,3
1394150	3,8	60	83	0,4	19	0,2

15 *Гематологические анализы*

Кровь, полученную от групп мышей в неделю 6, отправляли в IDEXX BioResearch для измерения значений гематокрита (HCT) и числа тромбоцитов (PLT), числа нейтрофилов (NEU), числа ретикулоцитов (RET) и числа лимфоцитов (LYM). Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

20

Таблица 99

Число клеток крови у крыс линии Спрег-Доули

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

№ ION	НСТ (%)	PLT (тыс./мкл)	NEU (%)	RET (%)	LYM (%)
PBS	52	795	12	3	84
1394140	45	876	8	3	88
1394142	47	768	4	3	90
1394143	59	1277	11	2	80
1394144	51	574	6	3	87
1394145	51	806	12	2	82
1394146	48	1052	11	2	81
1394147	49	922	8	3	85
1394148	49	1134	12	3	84
1394149	46	1816	14	3	80
1394150	52	1094	12	3	83

Функция почек

Для оценки эффекта олигонуклеотидов Ionis в отношении функции почек измеряли уровни общего белка и креатинина в моче с применением автоматического клинического биохимического анализатора (Hitachi Olympus AU400с, Мелвилл, Нью-Йорк). Значения соотношения общего белка и креатинина (соотношения P/C) представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 100

Соотношение общего белка и креатинина у крыс линии Спрег-Дуоли

№ ION	Соотношение P/C в моче
PBS	0,8
1394140	1,6
1394142	1,1
1394143	1,3
1394144	1,3
1394145	1,1
1394146	1,8
1394147	1,5

1394148	1,0
1394149	1,1
1394150	1,9

Значения веса тела и органов

Значения веса тела крыс линии Спрег-Доули измеряли в дни 1 и 42, и средний вес тела для каждой группы представлен в приведенной ниже таблице. В конце исследования
5 измеряли значения веса печени, сердца, селезенки и почек, и они представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 101

Значения веса тела и органов у крыс линии Спрег-Доули (в граммах)

№ ION	Вес тела (г)		Печень (г)	Почка (г)	Селезенка (г)
	День 1	День 42			
PBS	270	503	19	3,0	0,9
1394140	263	440	19	3,0	1,5
1394142	258	370	13	2,9	1,5
1394143	257	393	16	2,9	1,1
1394144	254	461	18	3,2	1,5
1394145	266	475	21	3,4	1,4
1394146	268	444	17	3,1	1,7
1394147	258	401	17	3,2	2,0
1394148	267	447	21	3,0	1,5
1394149	261	422	20	5,8	1,4
1394150	251	423	18	3,0	1,2

10 Пример 10. Измерение вязкости модифицированных олигонуклеотидов, нацеливающихся на человеческий HSD17B13

Измеряли вязкость конъюгированных модифицированных олигонуклеотидов, отобранных после исследований, описанных выше.

15 Конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды (в пределах диапазона 32-38 мг) помещали в отдельные стеклянные флаконы; добавляли по примерно 100 мкл воды в каждый флакон, и конъюгированные модифицированные олигонуклеотиды растворяли в

растворе путем нагревания флаконов до 55⁰С. Часть предварительно нагретого образца объемом 75 мкл отмеряли пипеткой в микровискозиметр (вискозиметр РАС Cambridge Viscosity). Температуру в микровискозиметре устанавливали на 25⁰С и измеряли вязкость образца. Часть каждого образца объемом 75 мкл затем объединяли с оставшейся частью исходного образца, которую затем разбавляли для считывания показаний в УФ-диапазоне при 260 нм (прибор Cary UV). Данные представлены в приведенной ниже таблице. Соединения, характеризующиеся вязкостью менее 40 сП согласно данному анализу, в целом являются подходящими для применения в терапии.

Таблица 102

Вязкость модифицированных олигонуклеотидов

10

ID соединения	Концентрация по весу (мг/мл)	Концентрация согласно показаниям в УФ-диапазоне (мг/мл)	Вязкость (сП)
1310535	300	206	6
1371966	300	223	10
1371974	300	207	8
1371976	300	254	64
1371978	300	219	7
1371979	300	244	10
1373086	300	215	7
1373087	300	219	9
1373090	300	191	8
1373097	300	222	6
1373098	300	203	5
1373099	300	242	6
1373101	300	205	11
1394140	300	197	10
1394141	300	225	9
1394142	300	271	24
1394143	300	250	11
1394144	300	257	32
1394145	300	263	10

1394146	300	289	11
1394147	300	246	15
1394148	300	205	9
1394149	300	304	14
1394150	300	202	16
1394151	300	223	8
1394152	300	225	24
1371976	200	151	16

УТОЧНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 2990-3007, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит гэтап-сегмент, состоящий из связанных дезоксирибонуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; при этом гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и при этом каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.
2. Соединение по п. 1, содержащее конъюгированную группу.
3. Соединение по п. 2, где конъюгированная группа содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 GalNAc-лиганда.
4. Соединение по п. 2, где конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.
5. Соединение по п. 2, где конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.
6. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой натриевую соль.
7. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой калиевую соль.
8. Способ лечения заболевания, ассоциированного с HSD17B13, у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, по п. 1.
9. Способ по п. 8, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит.
10. Способ по п. 8, где введение соединения обеспечивает уменьшение интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или накопления жира в печени у индивидуума.

11. Способ подавления экспрессии HSD17B13 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением, содержащим модифицированный олигонуклеотид, по п. 1, за счет чего осуществляется подавление экспрессии HSD17B13 в клетке.

5 **12.** Способ по п. 11, где клетка находится в печени индивидуума.

13. Способ по п. 12, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный
10 HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.

14. Способ уменьшения интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или
15 накопления жира в печени у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения, содержащего модифицированный олигонуклеотид, по п. 1, за счет чего осуществляется уменьшение интенсивности проявлений повреждения печени, стеатоза, фиброза печени, воспаления печени, рубцевания печени или цирроза, печеночной недостаточности, увеличения печени, повышенных уровней аминотрансфераз или
20 накопления жира в печени у индивидуума.

15. Способ по п. 14, где у индивидуума имеется заболевание печени, NAFLD, NASH, алкогольный стеатогепатит (ASH), алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, неалкогольный цирроз, стеатогепатит, стеатоз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, гепатит, вызванный
25 HCV, хронический гепатит, наследственный гемохроматоз или первичный склерозирующий холангит, или он подвержен риску их развития.