



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118951** (13) **C2**
(51) МПК**C12N 15/113** (2010.01)
C07H 21/02 (2006.01)
A61K 31/7115 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2013 13518**

(22) Дата подання заявки: **20.04.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.04.2019**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/596,692, 61/478,040, 61/478,038, 61/596,690**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **08.02.2012, 21.04.2011, 21.04.2011, 08.02.2012**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **12.05.2014, Бюл.№ 9**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.04.2019, Бюл.№ 7**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2012/034550, 20.04.2012**

(72) Винахідник(и): **Свайзе Ерік Е. (US), Фрейєр Сьюзан М. (US), МакКалєб Майкл Л. (US)**

(73) Власник(и): **АЙОНІС ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, United States of America (US)**

(74) Представник: **Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

US 20030068301 A1, 10.04.2003
US 20100056607 A1, 04.03.2010
US 20090318536 A1, 24.12.2009
US 20100197762 A1, 05.08.2010
WO 9639502 A1, 12.12.1996
WO 2008011473 A2, 24.01.2008
WO 9519433 A2, 20.07.1995
WO 2008146251 A2, 04.12.2008
Qureshi H. Diabetes mellitus is equally frequent in Chronic HCV and HBV infection / H. Qureshi, I. Mehdi, W. Ahined et al. // JPMA. - 2002. - Vol. 52. - No. 7. - P. 280-286
Yu Rosie Z. Cross-species comparison of in vivo PK-PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100 / Rosie Z. Yu, Kristina M. Lamonidis, Mark J. Graham et al. // Biochemical pharmacology. - 2009. - No. 77. - P. 910-919
Henry Scott P. Drug properties of second-generation antisense oligonucleotides: how do they measure up to their predecessors? / Scott P. Henry, Richard S. Geary, Rosie Yu & Art A. Levin // Current opinion in investigational drugs. - 2001. - Vol. 2. - No. 10. - P. 1444-1449
Swayze E. E. The medicinal chemistry of oligonucleotides / In: Stanley T., Ckooke: Antisense drug technology: principles? / E. E. Swayze, B. Bhat // Strategies and applications, 2ND ED. CRC Press, US. - 2007. - 143-182
Henry S. P. Toxicologic properties of 2'-O-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animal and man / Scott P. Henry, Tac-Won Kim, Kimberly Kramer-Stickland et al. // Strategies and applications, 2ND ED. CRC Press, US. - 2007. - 143-182
US 20090318676 A1, 24.12.2009

UA 118951 C2

(54) МОДУЛЮВАННЯ ЕКСПРЕСІЇ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ В (HBV)

(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки, що містить одноланцюжковий модифікований олігонуклеотид, де вказаний одноланцюжковий модифікований олігонуклеотид складається з 20 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеоснов SEQ ID NO: 226, та містить сегмент геп, що складається із десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; сегмент крила 5', що складається із п'яти зв'язаних нуклеозидів; і сегмент крила 3', що складається із п'яти зв'язаних нуклеозидів; причому сегмент геп розташований між сегментом крила 5' і сегментом крила 3', при цьому кожен нуклеозид кожного сегмента крила містить 2'-О-метоксіетиловий цукор, причому кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіоатним міжнуклеозидним зв'язком, де кожен цитозин є 5-метилцитозином. Винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить дану сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, застосування композиції для виготовлення лікарського засобу для лікування HBV-пов'язаного захворювання та застосування композиції для виготовлення лікарського засобу для зниження рівнів HBsAG у суб'єкта, інфікованого HBV.

Перелік послідовностей

Дана заявка подана разом з переліком послідовностей в електронному форматі. Перелік послідовностей представлений у вигляді файлу, що названий BIOL0175WOSEQ.txt, який був створений 18 квітня 2012 року і має розмір близько 256 кБ. Інформація про перелік послідовностей в електронному форматі включена в цей документ шляхом посилання в повному обсязі.

Область

У деяких варіантах реалізації представлені способи, сполуки і композиції для інгібування експресії мРНК і білка вірусу гепатиту В (HBV) у тварини. Такі способи, сполуки і композиції застосовні для лікування, запобігання або покращення пов'язаних з HBV захворювань і розладів.

Рівень техніки

Гепатит В є вірусним захворюванням, яке передається парентерально через заражений матеріал, такий як кров та продукти крові, заражені голки, статевим шляхом, а також вертикально від інфікованих матерів до їх потомства. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у всьому світі інфіковано більше 2 мільярдів людей, щороку виникає близько 4 мільйонів гострих випадків, відбувається 1 мільйон смертей на рік і з'являється 350-400 мільйонів хронічних носіїв (Всесвітня організація охорони здоров'я: Geographical Prevalence of Hepatitis B Prevalence, 2004. <http://www.who.int/vaccines-surveillance/geographics/htmls/hepb-prev.htm>).

Вірусом HBV є дволанцюжковий гепатотропний вірус, який інфікує лише людей і приматів, які не є людиною. Реплікація вірусу відбувається переважно в печінці і, у меншій мірі, в нирках, підшлунковій залозі, кістковому мозку і селезінці (Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 64: 2000; 51-68.). Вірусні і імунні маркери можуть бути виявлені в крові, і вони характеризують структури антигенів-антитіл, що розвиваються з часом. Першим вірусним маркером, що виявляється, є HBsAg, за ним слідує е-антиген гепатиту В (HBeAg) і ДНК HBV. У інкубаційний період титри можуть бути високими, проте рівні ДНК і HBeAg HBV падають при виникненні захворювання і можуть бути такими, що не виявляються під час піку клінічної хвороби (Hepatitis B virus infection -natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 350: 2004; 1118-1129). HBeAg є вірусним маркером, що виявляється в крові, який корелює з активною вірусною реплікацією і, отже, високим вірусним навантаженням і інфективністю (Hepatitis B e antigen -the dangerous end game of hepatitis B. N Engl J Med. 347: 2002; 208-210). Присутність анти-HBsAb і анти-HBeAb (IGG) вказує на одужання і імунітет у раніше інфікованого суб'єкта.

На даний час терапії для хронічної інфекції HBV, які рекомендовані Американською асоціацією по вивченню хвороб печінки (AASLD) і Європейською асоціацією по вивченню печінки (EASL), включають інтерферон альфа (IFN α), пегільований інтерферон альфа-2а (Peg-IFN2a), ентекавір і тенофовір. Нуклеозидні і нуклеотидні терапії, ентекавір і тенофовір, є успішними для зниження вірусного навантаження, проте швидкості зниження сероконверсії HBeAg і HBeAg навіть нижче, ніж ці показники, отримані при терапії з IFN α . Також використовують інші аналогічні терапії, включаючи ламівудин (3TC), телбівудин (LdT) і адефовір, проте для нуклеозидної/нуклеотидної терапії в цілому, виникнення резистентності обмежує терапевтичну ефективність.

Отже, у даній області техніки існує необхідність відкриття і розробки нових протівірусних терапій. Крім того, існує необхідність у нових анти-HBV терапіях, здатних збільшувати швидкості сероконверсії HBeAg і HBsAg. У недавньому клінічному дослідженні була виявлена кореляція між сероконверсією і зниженням HBeAg (Fried et al (2008) Hepatology 47:428) і зниженням HBsAg (Mousari et al (2009) Hepatology 49:1151). Зниження рівнів антигенів може забезпечувати можливість імунологічного контролю інфекції HBV, оскільки високі рівні антигенів, імовірно, викликають імунологічну толерантність. Існуючі нуклеозидні терапії для HBV здатні істотно знижувати рівні HBV, проте вони слабо впливають на рівні HBeAg і HBsAg.

Антисмислова технологія розвивається як ефективний засіб зниження експресії специфічних генних продуктів, і, отже, може бути підтверджена її унікальна корисність у ряді терапевтичних, діагностичних і дослідницьких застосувань для модулювання експресії HBV (дивись публікації патентів США №№ 2008/0039418 і 2007/0299027). Антисмислова терапія відрізняється від нуклеозидної терапії тим, що вона може безпосередньо впливати на транскрипти для антигенів HBV і, за допомогою цього, знижувати рівні HBeAg і HBsAg у сироватці. Через велику кількість транскриптів, що перекриваються, які виробляються при інфекції HBV, існує також можливість зниження ДНК HBV, окрім HBeAg і HBsAg, одним антисмисловим олігомером. Отже, антисмислова технологія розвивається як ефективний засіб зниження експресії певних генних продуктів, і, отже, може бути підтверджена її унікальна корисність у ряді терапевтичних,

діагностичних і дослідницьких застосувань для модулювання HBV.

Короткий опис винаходу

У цьому документі представлені способи, сполуки і композиції для модулювання експресії мРНК і білка HBV. У деяких варіантах реалізації, сполуки, що застосовні для модулювання експресії мРНК і білка HBV, є антисмисловими сполуками. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки є антисмисловими олігонуклеотидами.

У деяких варіантах реалізації, модулювання може відбуватись у клітині або тканині. У деяких варіантах реалізації клітина або тканина знаходиться в організмі тварини. У деяких варіантах реалізації тварина є людиною. У деяких варіантах реалізації знижуються рівні мРНК HBV. У деяких варіантах реалізації знижуються рівні ДНК HBV. У деяких варіантах реалізації знижуються рівні білка HBV. У деяких варіантах реалізації знижуються рівні антигена HBV. У деяких варіантах реалізації знижуються рівні s-антигена HBV (HBsAg). У деяких варіантах реалізації знижуються рівні e-антигена HBV (HBeAg). Таке зниження може відбуватись залежно від часу або залежно від дози.

Також представлені способи, сполуки і композиції, що застосовуються для запобігання, лікування і покращення захворювань, розладів і станів. У деяких варіантах реалізації, такі пов'язані з HBV захворювання, розлади і стани є хворобами печінки. У деяких варіантах реалізації, такі захворювання, розлади і стани печінки включають жовтяницю, рак печінки, запалення печінки, фіброз печінки, запалення, цироз печінки, печінкову недостатність, дифузне гепатоцелюлярне запальне захворювання, гемофагоцитарний синдром, серозний гепатит, віремію HBV і захворювання печінки, пов'язане з трансплантацією. У деяких варіантах реалізації, такі пов'язані з HBV захворювання, розлади і стани є гіперпроліферативними захворюваннями, розладами і станами. У деяких варіантах реалізації такі гіперпроліферативні захворювання, розлади і стани включають рак, а також пов'язані злякисні утворення і метастази. У деяких варіантах реалізації, такі види раку включають рак печінки і гепатоцелюлярний рак (HCC).

Такі захворювання, розлади і стани можуть у сукупності мати один або декілька факторів ризику, причин або наслідків. Деякі фактори ризику і причини розвитку захворювання печінки або гіперпроліферативного захворювання включають вік; табакокуріння; дія сонячного світла і іонізуючої радіації; контакт з деякими хімічними речовинами; інфекцію деякими вірусами і бактеріями; деякі гормональні терапії; родинний анамнез раку; застосування алкоголю; і деякі особливості способу життя, включаючи погане харчування, нестачу фізичної активності та/або надлишок ваги. Деякі симптоми і наслідки, пов'язані з розвитком захворювання печінки або гіперпроліферативного захворювання, включають, але не обмежуючись цим: хворобу, схожу на грип, слабкість, болі, головний біль, жар, втрату апетиту, діарею, жовтяницю, нудоту і блювоту, біль в області печінки, стул земляного або сірого кольору, свербіж по всьому тілу і сечу темного кольору.

У деяких варіантах реалізації, способи лікування включають введення антисмислової сполуки HBV пацієнтові, який потребує цього. У деяких варіантах реалізації, способи лікування включають введення антисмислового олігонуклеотида HBV пацієнтові, який потребує цього.

Детальний опис

Слід розуміти, що викладений вище загальний опис і наступний детальний опис є лише зразковими і пояснювальними, і не є такими, що обмежують заявлений винахід. У даному документі застосування однини включає множину, якщо спеціально не обумовлене інше. При використанні у даному документі, застосування "або" означає "та/або", якщо не вказане інше. Крім того, використання терміну "включаючи", а також інших форм, таких як "включає" і "включений", не є таким, що обмежує. Також, такі терміни як "елемент" або "компонент" охоплюють елементи і компоненти, що складають одне ціле, а також елементи і компоненти, які складають більше однієї субоддиниці, якщо спеціально не вказане інше.

Заголовки розділів, що використовуються в даному документі, призначені лише для організаційних цілей, і їх не слід тлумачити як обмеження описуваного предмету обговорення. Всі документи або частини документів, які згадані в даній заявці, включаючи, але не обмежуючись цим, патенти, патентні заявки, статті, книги і трактати, в явній формі включені в цей документ шляхом посилання відносно фрагментів вказаних документів, що розглядаються в даному документі, а також у повному обсязі.

Визначення

Якщо не дані конкретні визначення, то номенклатура, що використовується у зв'язку з методиками і прийомами, а також самі методики і прийоми аналітичної хімії, синтетичної органічної хімії і медичної і фармацевтичної хімії, описані в даному документі, є такими, що добре відомі і загальноприйняті в даній області техніки. Для хімічного синтезу і хімічного аналізу

можуть бути використані стандартні методики. Де це допустимо, усі патенти, заявки, опубліковані заявки і інші публікації, номери доступу GENBANK і пов'язана інформація про послідовності, яку можна отримати з таких баз даних, як Національний центр біотехнологічної інформації (NCBI), а також інші дані, згадані в тексті даного опису, включені у цей документ шляхом посилання відносно фрагментів вказаних документів, що розглядаються в даному документі, а також у повному обсязі.

Якщо не вказане інше, то наступні терміни мають наступні значення:

"2'-О-метоксиетил" (також 2'-MOE і 2'-O(CH₂)₂-OCH₃) відноситься до О-метокси- етилової модифікації в 2'-положенні фуранозного кільця. Цукор з 2'-О-метоксиетиловою модифікацією є модифікованим цукром.

"2'-МОЕ нуклеозид" (також 2'-О-метоксиетиловий нуклеозид) позначає нуклеозид, що містить 2'-МОЕ, модифікований цукровий фрагмент.

"2'-заміщений нуклеозид" позначає нуклеозид, що містить замісник, у 2'-положенні фуранозильного кільця, відмінний від Н або ОН. У деяких варіантах реалізації, 2'-заміщені нуклеозиди містять нуклеозиди з біциклічними цукровими модифікаціями.

"3'-сайт-мішень" відноситься до нуклеотиду цільової нуклеїнової кислоти, який є комплементарним до 3'-основного нуклеотиду конкретної антисмислової сполуки.

"5'-сайт-мішень" відноситься до нуклеотиду цільової нуклеїнової кислоти, який є комплементарним до 5'-основного нуклеотиду конкретної антисмислової сполуки.

"5-метилцитозин" позначає цитозин, модифікований метильною групою, приєднаною у 5-положенні. 5-метилцитозин є модифікованою нуклеоосною.

"Приблизно" позначає в межах $\pm 7\%$ від значення. Наприклад, якщо вказано "сполуки, що, щонайменше, приблизно на 70% інгібують HBV", мається на увазі, що рівні HBV інгібовані в діапазоні від 63% до 77%.

"Прийнятний профіль безпеки" позначає характеристику побічних ефектів, яка знаходиться в межах клінічно допустимих меж.

"Активний фармацевтичний засіб" позначає речовину або речовини у фармацевтичній композиції, які забезпечують терапевтичну перевагу при введенні пацієнтові. Наприклад, у деяких варіантах реалізації, антисмисловим олігонуклеотидом, направленим на HBV, є активний фармацевтичний засіб.

"Активна область мішені" позначає область мішені, на яку направлені одна або декілька активних антисмислових сполук. "Активні антисмислові сполуки" позначають антисмислові сполуки, що знижують рівні цільової нуклеїнової кислоти або рівні білка.

"Гостра інфекція гепатиту В" виникає, якщо у пацієнта, на якого впливав вірус гепатиту В, почали розвиватися ознаки і симптоми вірусного гепатиту. Цей період часу, що називається інкубаційним періодом, складає близько 90 днів, але може бути коротким, лише 45 днів, або тривалішим, до 6 місяців. Для більшості людей ця інфекція викликає слабкий або помірний дискомфорт, і проходить самостійно завдяки імунній реакції організму, який бореться з вірусом. Проте у деяких людей, особливо у людей з послабленою імунною системою, таких як пацієнти, які страждають на СНІД, які проходять хіміотерапію, приймають імунопридушуючі ліки або приймають стероїди, через гостру інфекцію HBV існують серйозні проблеми, що переростають у важчі стани, такі як швидкоплинна печінкова недостатність.

"Введені одночасно" відноситься до спільного введення двох засобів будь-яким способом, при якому фармакологічна дія обох засобів виявляється у пацієнта одночасно. При одночасному введенні не потрібно, щоб обидва агенти були введені в одній фармацевтичній композиції, в одній лікарській формі або одним способом введення. Дія обох засобів не обов'язково повинна виявлятися одночасно. Їх дія повинна лише перекриватися протягом певного періоду часу, і вона не обов'язково повинна мати однакову протяжність за часом.

"Введення" позначає надання фармацевтичного засобу пацієнтові, і включає, але не обмежуючись цим, введення медичним фахівцем або самостійне введення.

"Засіб" позначає активну речовину, яка може забезпечувати терапевтичну перевагу при введенні тварині. "Перший засіб" позначає терапевтичну сполуку, описану в даному документі. Наприклад, перший засіб може бути антисмисловим олігонуклеотидом, направленим на HBV. "Другий засіб" позначає другу терапевтичну сполуку, описану в даному документі (наприклад, другий антисмисловий олігонуклеотид, направлений на HBV) та/або не-HBV терапевтичну сполуку.

"Покращення" відноситься до зменшення, щонайменше, одного показника важкості стану або захворювання. Важкість показників може бути визначена суб'єктивними або об'єктивними оцінками, відомими фахівцям у даній області.

"Тварина" відноситься до людини або тварини, що не є людиною, включаючи, але не

обмежуючись цим, мишей, щурів, кроликів, собак, котів, свиней і приматів, які не є людиною, включаючи, але не обмежуючись цим, мавп і шимпанзе.

"Антитіло" відноситься до молекули, яка характеризується якою-небудь специфічною взаємодією з антитілом, причому кожне антитіло і антиген визначені один відносно одного. Антитіло може відноситися до повної молекули антигена або його фрагмента або області, такої як важкий ланцюг, легкий ланцюг, область F_{ab} і область F_c .

"Антисмислова активність" позначає будь-яку активність, що виявляється або вимірюється, яка відноситься до гібридизації антисмислової сполуки з її цільовою нуклеїновою кислотою. У деяких варіантах реалізації, антисмислова активність є зниженням кількості або експресії цільової нуклеїнової кислоти або білка, що кодується такою цільовою нуклеїновою кислотою.

"Антисмислова сполука" позначає олігомерну сполуку, здатну піддаватися гібридизації з цільовою нуклеїновою кислотою за допомогою водневого зв'язку. Приклади антисмислових сполук включають одноланцюгові і дволанцюгові сполуки, такі як антисмислові олігонуклеотиди, миРНК, шкРНК, мноРНК, мікроРНК і сателітні повтори.

"Антисмислове інгібування" позначає зниження рівнів цільової нуклеїнової кислоти у присутності антисмислової сполуки, комплементу до цільової нуклеїнової кислоти у порівнянні з рівнями цільової нуклеїнової кислоти у відсутності антисмислової сполуки.

"Антисмисловими механізмами" є всі механізми, що включають гібридизацію сполуки з цільовою нуклеїновою кислотою, причому результат або ефект гібридизації полягає в цільовому руйнуванні або цільовій окупації з супутньою зупинкою клітинного механізму, що включає, наприклад, транскрипцію або сплайсинг.

"Антисмисловий олігонуклеотид" позначає одноланцюговий олігонуклеотид, що має послідовність нуклеоснов, яка допускає гібридизацію з відповідною областю або сегментом цільової нуклеїнової кислоти.

"Основна комплементарність" відноситься до здатності точного парування нуклеоснов антисмислового олігонуклеотида з відповідними нуклеосновами в цільовій нуклеїновій кислоті (тобто гібридизації), і вона опосередкована водневим зв'язуванням Уотсона-Кріка, Хугстіна або зворотним водневим зв'язуванням Хугстіна між відповідними нуклеосновами.

"Біциклічний цукор" позначає фуранозне кільце, модифіковане мостиковим приєднанням двох не гемінальних атомів вуглецю. Біциклічним цукром є модифікований цукор.

"Маса тіла" відноситься до повної маси тіла тварини, включаючи всі тканини, у тому числі жирову тканину.

"Кеп-структура" або "кінцевий кеп-фрагмент" позначає хімічні модифікації, які були упроваджені в будь-який кінець антисмислової сполуки.

"сEt" або "утруднений етил" позначає біциклічний цукровий фрагмент, що включає місток, що з'єднує 4'-вуглець і 2'-вуглець, причому вказаний місток має формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2'.

"Утруднений етилнуклеозид" (також сEt нуклеозид) позначає нуклеозид, що включає біциклічний цукровий фрагмент, що містить місток 4'-CH(CH₃)-O-2'.

"Хімічно відмінна область" відноситься до області антисмислової сполуки, яка яким-небудь чином хімічно відрізняється від іншої області тієї ж антисмислової сполуки. Наприклад, область, що має 2'-О-метоксиетил нуклеотиди, є хімічно відмінною від області, що має нуклеотиди з 2'-О-метоксиетилловими модифікаціями.

"Химерні антисмислові сполуки" позначає антисмислові сполуки, які мають, щонайменше, 2 хімічно відмінних області, кожне положення має множину субодиниць.

"Хронічна інфекція гепатиту В" виникає, якщо суб'єкт, який спочатку страждав на гостру інфекцію, згодом не поборов цю інфекцію. Чи стане захворювання хронічним або буде повністю виліковано, - залежить, в основному, від віку інфікованого суб'єкта. Хронічне захворювання розвивається приблизно у 90% дітей, інфікованих при народженні. Проте, у міру дорослішання суб'єкта, ризик хронічної інфекції знижується, і гостра інфекція переростає в хронічну у 20%-50% дітей і менше 10% підлітків і дорослі. Хронічні інфекції HBV є основною лікувальною метою для варіантів реалізації даного винаходу, хоча композиції антисмислових нуклеотидів (ASO) за даним винаходом також можуть лікувати пов'язані з HBV стани, такі як запалення, фіброз, цироз, рак печінки, серозний гепатит та інші.

"Спільне введення" позначає введення пацієнтові два або більше фармацевтичних засобів. Два або більше фармацевтичних засобів можуть бути в одній фармацевтичній композиції або можуть бути в окремих фармацевтичних композиціях. Кожен з двох або більше фармацевтичних засобів може вводитися таким самим або іншим способом введення. Спільне введення включає паралельне або послідовне введення.

"Комплементарність" позначає здатність сполучання між нуклеосновами першої нуклеїнової кислоти і другої нуклеїнової кислоти.

"Виконання" позначає дотримання пацієнтом рекомендованого лікування.

"Включають", "включає" і "що включає" слід розуміти як такі, що передбачають включення вказаної стадії або елементу, або групи стадій або елементів, але не як виключення якої-небудь іншої стадії або елементу, або групи стадій або елементів.

5 "Суміжні нуклеосооснови" позначає нуклеосооснови, розташовані безпосередньо поруч один з одним.

"Курс лікування" позначає спосіб або курс, який відновлює здоров'я або є прописаним лікуванням певної хвороби.

10 "Дезоксирибонуклеотид" позначає нуклеотид, що має водень у 2' положенні цукрової частини нуклеотиду. Дезоксирибонуклеотиди можуть бути модифіковані будь-яким із множини замісників.

"Розроблений" або "розроблений для" відноситься до процесу розробки олігомерної сполуки, яка специфічно гібридизується з визначеною молекулою нуклеїнової кислоти.

15 "Розчинник" позначає інгредієнт у композиції, який не має фармакологічну активність, але є фармацевтично необхідним або бажаним. Наприклад, у ліках для ін'єкцій розчинник може бути рідиною, наприклад, сольовим розчином.

"Лікарська форма" позначає форму, в якій представлений фармацевтичний засіб, наприклад, пілюля, пігулка або інша лікарська форма, відома в даній області техніки.

20 "Доза" позначає певну кількість фармацевтичного засобу, яка забезпечується при разовому введенні або протягом визначеного періоду часу. У деяких варіантах реалізації, доза може бути введена двома або більше болюсами, пігулками або ін'єкціями. Наприклад, у деяких варіантах реалізації, якщо необхідне підшкірне введення, то для заданої дози необхідний об'єм, який не може бути забезпечений однією ін'єкцією. У таких варіантах реалізації для досягнення заданої дози може бути використано дві або більше ін'єкцій. У деяких варіантах реалізації доза може бути введена двома або більше ін'єкціями для мінімізації реакції пацієнта в точці ін'єкції. В інших варіантах реалізації, фармацевтичний засіб вводять інфузією протягом тривалого періоду часу або безперервно. Дози можуть бути визначені як кількість фармацевтичного засобу на годину, день, тиждень або місяць.

30 "Режим дозування" є комбінацією доз, призначеною для досягнення одного або декількох заданих ефектів.

"Тривалість" позначає період часу, протягом якого продовжується певна активність або подія. У деяких варіантах реалізації тривалістю лікування є період часу, протягом якого вводять дози фармацевтичного засобу.

35 "Ефективна кількість" у контексті модулювання активності або лікування, або запобігання станом, позначає введення такої кількості активного інгредієнта пацієнтові, який потребує такого модулювання, лікування або профілактики, як в однократній дозі, так і у складі серії доз, яке є ефективним для модулювання вказаного ефекту, або для лікування, або для профілактики, або для покращення вказаного стану. Ефективна кількість може варіюватися залежно від стану здоров'я і фізичного стану пацієнта, який підлягає лікуванню, таксономічної групи пацієнтів, які підлягають лікуванню, складу композиції, оцінки медико-санітарної обстановки і інших релевантних факторів.

"Ефективність" позначає здатність викликати заданий ефект.

45 "Експресія" включає всі функції, за допомогою яких кодована геном інформація перетворюється на структури, що існують і функціонують у клітині. Такі структури включають, але не обмежуючись цим, продукти транскрипції і трансляції.

"Повна комплементарність" або "100% комплементарність" означає, що кожна нуклеосооснова першої нуклеїнової кислоти має комплементарну нуклеосооснову в другій нуклеїновій кислоті. У деяких варіантах реалізації, перша нуклеїнова кислота є антисмисловою сполукою, а цільова нуклеїнова кислота є другою нуклеїновою кислотою.

50 "Повністю модифікований мотив" відноситься до антисмислової сполуки, що включає суміжну послідовність нуклеозидів, причому практично кожним нуклеозидом є нуклеозид з модифікованим цукром, що має одноманітну модифікацію.

55 "Химерний олігонуклеотид" позначає химерну антисмислову сполуку, в якій внутрішня область, що має множину нуклеозидів, які підтримують Н розщеплювання РНази, розташована між зовнішніми областями, що мають один або декілька нуклеозидів, причому нуклеозиди, що включають внутрішню область, є хімічно відмінними від нуклеозиду або нуклеозидів, що складають зовнішні області. Внутрішня область може бути згадана як "геп", а зовнішні області можуть бути згадані як "крила".

60 "Із збільшеним геп" позначає антисмислову сполуку, що має сегмент геп з 12 або більш суміжних 2'-дезоксирибонуклеотидів, розташованих між 5' і 3' сегментами крил, що мають від

одного до шести нуклеотидів з фрагментами модифікованого цукру.

"HBV" позначає вірус гепатиту В ссавців, включаючи вірус гепатиту В людини. Цей термін охоплює географічні генотипи вірусу гепатиту В, зокрема, вірус гепатиту В людини, а також різні штами географічних генотипів вірусу гепатиту В.

5 "Антиген HBV" позначає будь-який антиген або білок вірусу гепатиту В, включаючи ядерний білок, такий як "ядерний антиген гепатиту В" або "HBcAg" і "антиген Е гепатиту В", або "HBeAg" і білки оболонки, такі як "поверхневий антиген HBV" або "HBsAg", або "HBsAg".

"Антиген Е гепатиту В" або "HBeAg", або "HBeAg" є секретуємою, нечастковою формою ядерного білка HBV. Антигени HBV HBeAg і HBcAg мають загальні первинні амінокислотні послідовності, і тому демонструють перехресну активність на Т-клітинному рівні. HBeAg не є необхідним для вірусної збірки або реплікації, хоча дослідження дозволяють передбачити, що вони можуть бути необхідні для створення хронічної інфекції. Неонатальне інфікування HBeAg-негативним мутантом часто призводить до моментального виникнення гострої, а не хронічної інфекції HBV (Terezawa et al (1991) *Pediatr. Res.* 29:5), тоді як інфікування молодих північноамериканських лісових байбаків WHeAg-негативним мутантом призводить до набагато нижчого рівня хронічної інфекції WHV (Cote et al (2000) *Hepatology* 31:190). HBeAg може потенційно діяти як толераген шляхом інактивації серцевинних специфічних Т-клітин за рахунок видалення або клональної анергії (Milich et al (1998) *J. Immunol.* 160:8102). Існує позитивна кореляція між зниженням вірусного навантаження і антигенів HBV і зниженням експресії Т-клітинами інгібуючого рецептора, що програмує загибель, 1 (PD-1, відомого також як PDCD1), негативного регулювальника активованих Т-клітин, при противірусній терапії і сероконверсії HBeAg (Evans et al (2008) *Hepatology* 48:759).

"мРНК HBV" позначає будь-яку матричну РНК, що експресується вірусом гепатиту В.

25 "Нуклеїнова кислота HBV" або "ДНК HBV" позначає будь-яку нуклеїнову кислоту, що кодує HBV. Наприклад, у деяких варіантах реалізації, нуклеїнова кислота HBV включає, без обмеження, будь-яку послідовність ДНК вірусу, що кодує геном HBV або його частину, будь-яку послідовність РНК, транскрибуєму з вірусної ДНК, включаючи будь-яку послідовність мРНК, що кодує білок HBV.

30 "Білок HBV" позначає будь-який білок, що секретується вірусом гепатиту В. Цей термін охоплює різні антигени HBV, включаючи ядерні білки, такі як "антиген Е гепатиту",

"HBeAg", або "HBeAg" і оболонкові білки, такі як "поверхневий антиген HBV" або "HBsAg".

"Поверхневий антиген HBV" або "HBsAg", або "HBsAg" є оболонковим білком інфекційних вірусних часток HBV, але він також секретується як неінфекційна частка з вмістом у сироватці в 1000 разів вище, ніж вірусні частки HBV. Рівні HBsAg у сироватці інфікованої людини або тварини можуть досягати 1000 мкг/мл (Kann and Gehrich (1998) *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed. 745). При гострих інфекціях HBV, період напіввиведення HBsAg з сироватки, або $t_{1/2}$, складає 8,3 дні (Chulanov et al (2003) *J. Med. Virol.* 69: 313). Інтерналізація HBsAg мієлоїдними дендритними клітинами інгібує підвищуючу регуляцію спів-стимулюючих молекул (тобто B7) і інгібує стимулюючу здатність Т-клітин (den Brouw et al (2008) *Immunology* 126:280), і дендритні клітини хронічно інфікованих пацієнтів також демонструють недолік експресії спів-стимулюючих молекул, секреції IL-12 і стимуляції Т-клітин у присутності HBsAg (Zheng et al (2004) *J. Virol.* 78:11:217). HBsAg-специфічні клітини CD8 пацієнтів з СНВ демонструють змінене тетрамерне зв'язування. Ці клітини CD8 не є анергічними, але вони можуть мати топологію TCR, яка обумовлює часткову переносимість або несприйнятність (Reignat et al (2002) *J. Exp. Med.* 195:1089). Більше того, зниження HBsAg у сироватці $> 1 \log$ на 24 тижні має високе предиктивне значення (92%) для стійкої вірологічної реакції (SVR – визначається як ДНК HBV, що не виявляється, за ПЦР через 1 рік після лікування) у ході Рег-IFN α 2a терапії (Mouscari et al (2009) *Hepatology* 49:1151).

50 "Стан, пов'язаний з гепатитом В" або "HBV-пов'язаний стан" позначає будь-яке захворювання, біологічний стан, медичний стан або подію, яке загострене, обумовлене, пов'язане, має відношення або приписано до інфекції, дії або хвороби гепатиту В. Термін "стан, пов'язаний з гепатитом В" включає хронічну інфекцію HBV, запалення, фіброз, цироз, рак печінки, серозний гепатит, жовтяницю, рак печінки, запалення печінки, фіброз печінки, цироз печінки, печінкову недостатність, дифузне гепатоцелюлярне запальне захворювання, гемофагоцитарний синдром, серозний гепатит, віремію HBV, захворювання печінки, пов'язане з трансплантацією, і стани, що мають симптоми, які можуть включати будь-який або всі з наступних: хворобу, схожу на грип, слабкість, болі, головний біль, жар, втрату апетиту, діарею, нудоту і блювоту, біль в області печінки, стул земляного або сірого кольору, свербіж по всьому тілу і сечу темного кольору, у поєднанні з позитивним тестом на присутність вірусу гепатиту В, вірусного антигена гепатиту В або позитивним тестом на присутність антитіла, специфічного до

вірусного антигена гепатиту В.

"Гібридизація" позначає гібридизацію молекул комплементарних нуклеїнових кислот. У деяких варіантах реалізації, молекули комплементарних нуклеїнових кислот включають, але не обмежуючись цим, антисмислову сполуку і цільову нуклеїнову кислоту. У деяких варіантах реалізації, молекули нуклеїнових кислот комплементу включають, але не обмежуючись цим, антисмисловий олігонуклеотид і цільову нуклеїнову кислоту.

"Ідентифікація тварини, що має інфекцію HBV" позначає визначення тварини, в якій діагностований HBV; або визначення тварини, яка має будь-який симптом інфекції HBV, включаючи, але не обмежуючись цим, хронічну інфекцію HBV, запалення, фіброз, цироз, рак печінки, серозний гепатит, жовтяницю, рак печінки, запалення печінки, фіброз печінки, цироз печінки, печінкову недостатність, дифузне гепатоцелюлярне запальне захворювання, гемофагоцитарний синдром, серозний гепатит, віремію HBV, захворювання печінки, пов'язане з трансплантацією, і стани, що мають симптоми, які можуть включати будь-який або все з наступних: хворобу, схожу на грип, слабкість, болі, головний біль, жар, втрату апетиту, діарею, нудоту і блювоту, біль в області печінки, стул земляного або сірого кольору, свербіж по всьому тілу і сечу темного кольору, у поєднанні з позитивним тестом на присутність вірусу гепатиту В, вірусного антигена гепатиту В або позитивним тестом на присутність антитіла, специфічного до вірусного антигена гепатиту В, у поєднанні з позитивним тестом на присутність вірусу гепатиту В, вірусного антигена гепатиту В або позитивним тестом на присутність антитіла, специфічного до вірусного антигена гепатиту В.

"Безпосередньо суміжні" позначає відсутність проміжних елементів між безпосередньо суміжними елементами.

"Пацієнт" позначає людину або тварину, яка не є людиною, вибрану для лікування або терапії.

"Виконання пацієнтом" позначає дотримання пацієнтом рекомендованого або призначеного лікування.

"Викликає", "інгібує", "потенціює", "підвищує", "збільшує", "знижує" і тому подібні, зазвичай позначають кількісні відмінності між двома станами. Такі терміни можуть відноситися до статистично значимої відмінності між двома станами. Наприклад, "кількість, ефективна для інгібування активності або експресії HBV", позначає, що рівень активності або експресії HBV в обробленому зразку кількісно відрізняється, і може бути статистично значимим, від рівня активності або експресії HBV у необроблених клітинах. Такі терміни застосовують, наприклад, до рівнів експресії і рівнів активності.

"Інгібування HBV" позначає зниження рівня експресії мРНК, ДНК та/або білка HBV. У деяких варіантах реалізації, HBV інгібують у присутності антисмислової сполуки, направленої на HBV, включаючи антисмисловий олігонуклеотид, направлений на HBV, у порівнянні з рівнями експресії мРНК, ДНК та/або білка HBV при відсутності HBV антисмислової сполуки, такої як антисмисловий олігонуклеотид.

"Інгібування експресії або активності" відноситься до зниження, блокуванню експресії або активності і не обов'язково позначає повне виключення експресії або активності.

"Реакція в точці ін'єкції" позначає запалення або аномальне почервоніння шкіри пацієнта у місці ін'єкції.

"Міжнуклеозидний зв'язок" відноситься до хімічного зв'язку між нуклеозидами.

"Внутрішньочеревне введення" позначає введення в черевину інфузією або ін'єкцією.

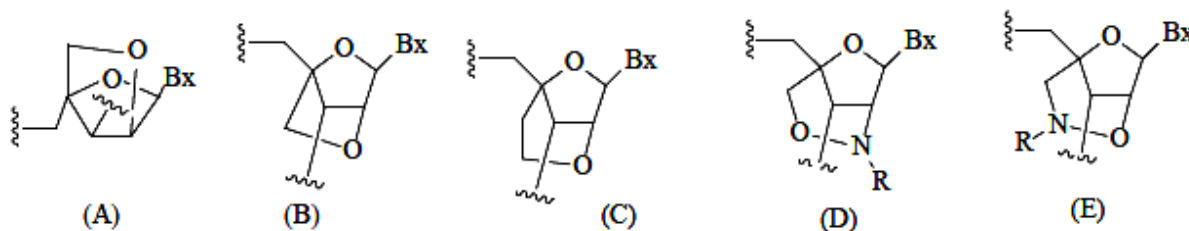
"Внутрішньовенне введення" позначає введення у вену.

"Подовжені" антисмислові олігонуклеотиди є такими, що мають один або декілька додаткових нуклеозидів у порівнянні з антисмисловим олігонуклеотидом, описаним у даному документі.

"Зв'язаний дезоксинуклеозид" позначає основу нуклеїнової кислоти (A, G, C, T, U), заміщену дезоксирибозою, зв'язаною фосфатним ефіром з утворенням нуклеотиду.

"Зв'язані нуклеозиди" позначає сусідні нуклеозиди, зв'язані разом міжнуклеозидним зв'язком.

"Блокована нуклеїнова кислота" або "БНК", або "БНК нуклеозиди" позначає мономерні нуклеїнових кислот, що мають мостикове з'єднання двох атомів вуглецю між положеннями 4' і 2' нуклеозидної цукрової ланки, з утворенням за допомогою цього біциклічного цукру. Приклади такого біциклічного цукру включають, але не обмежуючись цим, А) α -L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') БНК, В) β -D-метиленокси (4'-CH₂-O-2') БНК, С) етиленокси (4'-(CH₂)₂-O-2') БНК, Д) аміноокси (4'-CH₂-O-N(R)-2') БНК і Е) оксіаміно (4'-CH₂-N(R)-O-2') БНК, як показано нижче.



При використанні у даному документі, БНК сполуки включають, але не обмежуючись цим, сполуки, що мають, щонайменше, один місток між положенням 4' і 2' цукру, причому кожен з містків незалежно включає 1 або від 2 до 4 зв'язаних груп, незалежно вибраних з, $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)_n$ -, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)-$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_1)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{Si}(\text{R}_1)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_x-$ і $-\text{N}(\text{R}_1)-$; причому: x дорівнює 0, 1 або 2; n дорівнює 1, 2, 3 або 4; кожний R_1 і R_2 незалежно є Н, захисною групою, гідроксилом, C_1 - C_{12} алкілом, заміщеним C_1 - C_{12} алкілом, C_2 - C_{12} алкенілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкенілом, C_2 - C_{12} алкінілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкінілом, C_5 - C_{20} арилом, заміщеним C_5 - C_{20} арилом, гетероциклічним радикалом, заміщеним гетероциклічним радикалом, гетероарилом, заміщеним гетероарилом, C_5 - C_7 аліциклічним радикалом, заміщеним C_5 - C_7 аліциклічним радикалом, галогеном, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , COOJ_1 , ацил ($\text{C}(=\text{O})-\text{H}$), заміщеним ацилом, CN , сульфоніл ($\text{S}(=\text{O})_2-\text{J}_1$), або сульфоксил ($\text{S}(=\text{O})-\text{J}_1$); і кожний J_1 і J_2 незалежно є Н, C_1 - C_{12} алкілом, заміщеним C_1 - C_{12} алкілом, C_2 - C_{12} алкенілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкенілом, C_2 - C_{12} алкінілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкінілом, C_5 - C_{20} арилом, заміщеним C_5 - C_{20} арил, ацил ($\text{C}(=\text{O})-\text{H}$), заміщеним ацилом, гетероциклічним радикалом, заміщеним гетероциклічним радикалом, C_1 - C_{12} аміноалкілом, заміщеним C_1 - C_{12} аміноалкілом або захисною групою.

Приклади 4'- 2' мостикових груп, що входять у визначення БНК, включають, але не обмежуючись цим, групи формул: $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)_n$ -, $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)_n-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{N}(\text{R}_1)-\text{O}-$ або $-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{O}-\text{N}(\text{R}_1)-$. Більше того, інші групи, що входять у визначення БНК, є 4'- CH_2 -2', 4'- $(\text{CH}_2)_2$ -2', 4'- $(\text{CH}_2)_3$ -2', 4'- CH_2 -O-2', 4'- $(\text{CH}_2)_2$ -O-2', 4'- CH_2 -O- $\text{N}(\text{R}_1)$ -2' і 4'- CH_2 - $\text{N}(\text{R}_1)$ -O-2'- містками, причому кожний R_1 і R_2 незалежно є Н, захисною групою або C_1 - C_{12} алкілом.

Також у визначення БНК за даним винаходом включені БНК, у яких 2'-гідроксильна група рибозильного цукрового кільця пов'язана з 4' вуглецевим атомом цукрового кільця з утворенням за допомогою цього метиленокси (4'- CH_2 -O-2') містка для отримання біциклічного цукрового фрагмента. Місток також може бути метиленовою ($-\text{CH}_2-$) групою, що сполучає 2' кисневий атом і 4' вуглецевий атом, для якої використовують термін метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БНК. Більше того, у разі біциклічного цукрового фрагмента, що має етиленову мостикову групу в цьому положенні, використовують термін етиленокси (4'- CH_2CH_2 -O-2') БНК. α -L-метиленокси (4'- CH_2 -O-2'), ізомер метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БНК, також входить у визначення БНК, що використовується в даному документі.

"Не співпадаючий" або "не комплементарний нуклеозид" відноситься до випадку, коли нуклеосонова першої нуклеїнової кислоти не може сполучатися з відповідною нуклеосоною другої або цільової нуклеїнової кислоти.

"Модифікований міжнуклеозидний зв'язок" відноситься до заміщення або будь-якої зміни природного міжнуклеозидного зв'язку (тобто фосфодієфірного міжнуклеозидного зв'язку).

"Модифікована нуклеосонова" позначає нуклеосонову, відмінну від аденіна, цитозина, гуаніна, тимідина або урацила. "Не модифікована нуклеосонова" позначає пуринові основи аденін (А) і гуанін (G), а також піримідинові основи тимін (Т), цитозин (C) і урацил (U).

"Модифікований нуклеозид" позначає нуклеозид, що має, незалежно, модифікований цукровий фрагмент та/або модифіковану нуклеосонову.

"Модифікований нуклеотид" позначає нуклеотид, що має, незалежно, модифікований цукровий фрагмент, модифікований міжнуклеозидний зв'язок або модифіковану нуклеосонову.

"Модифікований олігонуклеотид" позначає олігонуклеотид, що включає, щонайменше, один модифікований міжнуклеозидний зв'язок, модифікований цукор та/або модифіковану нуклеосонову.

"Модифікований цукор" позначає заміщення та/або будь-яку зміну природного цукрового фрагмента.

"Мономер" відноситься до однієї ланки олігомеру. Мономери включають, але не обмежуючись цим, нуклеозиди і нуклеотиди, чи то природні або модифіковані.

"Мотив" позначає схему не модифікованих і модифікованих нуклеозидів в антисмисловій сполуці.

"Природний цукровий фрагмент" позначає цукровий фрагмент, який знаходиться у ДНК (2'-H) або РНК (2'-OH).

"Природний міжнуклеозидний зв'язок" позначає 3'-5' фосфодієфірний зв'язок.

"Некомплементарна нуклеосонова" відноситься до пари нуклеоснов, які не утворюють водневі зв'язки один з одним або іншим чином не підтримують гібридизацію.

"Нуклеїнова кислота" відноситься до молекул, що складаються з мономірних нуклеотидів. Нуклеїнова кислота включає, але не обмежуючись цим, рибонуклеїнові кислоти (РНК), дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), одноланцюжкові нуклеїнові кислоти, дволанцюжкові нуклеїнові кислоти, малі інтерферуючі рибонуклеїнові кислоти (міРНК), і мікроРНК (мікроРНК).

"Нуклеосонова" позначає гетероциклічний фрагмент, здатний сполучатися з основою іншої нуклеїнової кислоти.

"Комплементарність нуклеоснови" відноситься до нуклеоснови, яка здатна до сполучання з іншою нуклеосоною. Наприклад, аденін (А) у ДНК комплементарний тиміну (Т). Наприклад, аденін (А) у РНК комплементарний урацилу (У). У деяких варіантах реалізації комплементарна нуклеосонова відноситься до нуклеоснови антисмислової сполуки, яка здатна до сполучання з нуклеосоною її цільової нуклеїнової кислоти. Наприклад, якщо нуклеосонова в певному положенні антисмислової сполуки здатна до водневого зв'язування з нуклеосоною в певному положенні цільової нуклеїнової кислоти, то це положення водневого зв'язування між указаним олігонуклеотидом і цільовою нуклеїною кислотою вважають комплементарним за цією парою нуклеоснов.

"Послідовність нуклеоснов" позначає порядок суміжних нуклеоснов, незалежний від якого-небудь цукру, зв'язку та/або модифікації нуклеоснови.

"Нуклеозид" позначає нуклеоснову, зв'язану з цукром.

"Нуклеозид-міметик" включає такі структури, що використовуються для заміни цукру або цукру і основи, і необов'язково зв'язки в одному або декількох положеннях олігомерної сполуки, як, наприклад, нуклеозид-міметики, морфоліно, що мають, циклогексеніл, циклогексил, тетрагідропіраніл, біцикло або трицикло-цукрові замінники, наприклад, не фуранозні цукрові ланки. Нуклеотид-міметик включає такі структури, що використовуються для заміни нуклеозида і зв'язку в одному або декількох положеннях олігомерної сполуки, як, наприклад, пептидні нуклеїнові кислоти або морфолінові сполуки (морфолінові сполуки, зв'язані за допомогою -N(H)-C(=O)-O- або іншого не фосфодієфірного зв'язку). Замінник цукру перетинається з дещо ширшим терміном нуклеозид-міметика, але він призначений для вказування заміни лише цукрової ланки (фуранозного кільця). Тетрагідропіранілові кільця, представлені в даному документі, є ілюстративними для прикладу замінника цукру, в якому група фуранозного цукру замінена тетрагідропіраніловою кільцевою системою. "Міметик" відноситься до груп, які є заміною для цукру, нуклеоснови та/або міжнуклеозидного зв'язку.

Як правило, міметик використовують замість цукру або комбінації цукру і міжнуклеозидного зв'язку, а нуклеосонова зберігається для гібридизації з вибраною мішенню.

"Нуклеотид" позначає нуклеозид, що має фосфатну групу, ковалентно зв'язану з цукровою частиною нуклеозида.

"Нецільова дія" відноситься до небажаної або згубної біологічної дії, пов'язаної з модулюванням експресії РНК або білка гена, відмінного від цільової нуклеїнової кислоти.

"Олігомерна сполука" позначає полімер зв'язаних мономірних субодиниць, який здатний гібридизуватись, щонайменше, з якою-небудь областю молекули нуклеїнової кислоти.

"Олігонуклеозид" позначає олігонуклеотид, в якому міжнуклеозидні зв'язки не містять атом фосфору.

"Олігонуклеотид" позначає полімер зв'язаних нуклеозидів, кожен з яких може бути модифікованим або не модифікованим, незалежно один від одного.

"Парентеральне введення" позначає введення ін'єкцією (наприклад, болюсною ін'єкцією) або інфузією. Парентеральне введення включає підшкірне введення, внутрішньовенне введення, внутрішньом'язове введення, внутрішньоартеріальне введення, внутрішньоочеревне введення або внутрішньочерепне введення, наприклад, інтратекральне або інтрацеребровентрикулярне введення.

"Пептид" позначає молекулу, утворену зв'язуванням, щонайменше, двох амінокислот амідними зв'язками. Без обмеження, при використанні в даному документі, "пептид" відноситься до поліпептидів і білкам.

"Фармацевтично прийнятний носій" позначає середовище або розчинник, який не взаємодіє із структурою олігонуклеотида. Деякі такі носії забезпечують можливість складання фармацевтичних композицій, таких як, наприклад, пігулки, пілюлі, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, суспензії і пастилки для перорального прийому пацієнтом.

"Фармацевтично прийнятне похідне" охоплює фармацевтично прийнятні солі, кон'югати, проліки або ізомери сполук, описаних у даному документі.

"Фармацевтично прийнятні солі" позначає фізіологічно і фармацевтично прийнятні солі

антисмислових сполук, тобто солі, які зберігають задану біологічну активність первинного олігонуклеотида і не наділяють його небажаною токсикологічною дією.

"Фармацевтичний засіб" позначає речовину, яка забезпечує терапевтичну перевагу при введенні пацієнтові. Наприклад, у деяких варіантах реалізації, антисмисловим олігонуклеотидом, направленим на HBV, є фармацевтичний засіб.

"Фармацевтична композиція" позначає суміш речовин, придатну для введення суб'єктові. Наприклад, фармацевтична композиція може включати антисмисловий олігонуклеотид і стерильний водний розчин. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція демонструє активність в аналізі вільного поглинання в деяких клітинних лініях.

"Фосфотіоатний зв'язок" позначає зв'язок між нуклеозидами, де фосфодієфірний зв'язок модифікований заміною одного з не мостикових атомів кисню на атом сірки. Фосфотіоатний зв'язок є модифікованим міжнуклеозидним зв'язком.

"Частина" позначає певну кількість суміжних (тобто зв'язаних) нуклеоснов нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах реалізації, частина є визначеною кількістю суміжних нуклеоснов цільової нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах реалізації, частина є визначеною кількістю суміжних нуклеоснов антисмислової сполуки.

"Запобігання" або "профілактика" відноситься до відстрочення або запобігання виникненню або розвитку стану, або захворювання протягом періоду часу від годин до днів, бажано від тижнів до місяців.

"Проліки" позначає терапевтичний засіб, який готують у неактивній формі, яка перетворюється на активну форму (тобто ліки) усередині організму або його клітин під дією ендогенних ферментів або інших хімічних речовин та/або умов.

"Профілактично ефективна кількість" відноситься до кількості фармацевтичного засобу, яка забезпечує профілактичну або превентивну перевагу для тварини.

"Рекомендована терапія" позначає лікувальну схему, рекомендовану медичним фахівцем для лікування, покращення або запобігання захворюванню.

"Область" визначають як частину цільової нуклеїнової кислоти, що має, щонайменше, одну ідентифікуєму структуру, функцію або характеристику.

"Рибонуклеотид" позначає нуклеотид, що має гідрокси-групу в 2' положенні цукрової частини нуклеотиду. Рибонуклеотиди можуть бути модифіковані будь-яким з множини замісників.

"Солі" позначають фізіологічно і фармацевтично прийнятні солі антисмислових сполук, тобто солі, що зберігають задану біологічну активність первинного олігонуклеотида і не наділяють його небажаною токсикологічною дією.

"Сегменти" визначають як дрібніші або субфрагменти областей цільової нуклеїнової кислоти.

"Сероконверсію" визначають як відсутність HBeAg у сироватці плюс присутність HBeAb у сироватці, у разі моніторингу HBeAg як визначника сероконверсії, або визначають як відсутність HBsAg у сироватці, у разі моніторингу HBsAg як визначника сероконверсії, за результатами визначення доступних на даний час меж виявлення комерційних систем імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA).

"Укорочені" або "усічені" версії антисмислових олігонуклеотидів, представлених у даному документі, мають один, два або більше видалених нуклеозидів.

"Побічні ефекти" позначає фізіологічні реакції, що приписуються лікуванню, які відмінні від заданої дії. У деяких варіантах реалізації, побічні ефекти включають, без обмеження, реакції в точці ін'єкції, аномалії при випробуванні функції печінки, аномалії функції нирок, печінкову токсичність, ниркову токсичність, аномалії центральної нервової системи і міопатії. Наприклад, підвищені рівні амінотрансферази в сироватці можуть вказувати на печінкову токсичність або аномалію функції печінки. Наприклад, підвищений білірубін може вказувати на печінкову токсичність або аномалію функції печінки.

"Істотний", при використанні в даному документі, позначає вимірний або спостережуваний, наприклад, істотний результат, такий як істотне покращення або істотне зниження, як правило, відноситься до вимірного або спостережуваного результату, такому як вимірне або спостережуване покращення або зниження.

"Сайти", при використанні в даному документі, визначають як унікальні положення нуклеоснов у цільовій нуклеїновій кислоті.

"Уповільнює прогресування" позначає зменшення розвитку вказаного захворювання.

"Може специфічно гібридизуватись" відноситься до антисмислової сполуки, що має достатню міру комплементарності між антисмисловим олігонуклеотидом і цільовою нуклеїновою кислотою для ініціації заданого ефекту, що одночасно демонструє мінімальний вплив або відсутність впливу на нецільові нуклеїнові кислоти в умовах, в яких необхідне специфічне

зв'язування, тобто за фізіологічних умов у разі аналізів *in vivo* і при терапевтичному лікуванні. "Суворі умови гібридизації" або "суворі умови" відносяться до умов, в яких олігомерна сполука гібридується з її цільовою послідовністю, але з мінімальною кількістю інших послідовностей.

5 "Статистично значимий", при використанні в цьому документі, позначає вимірний або спостережуваний параметр, який маловірогідно є випадковим результатом.

"Підшкірне введення" позначає введення безпосередньо під шкіру.

"Суб'єкт" позначає людину або тварину, яка не є людиною, вибрану для лікування або терапії.

"Мішень" відноситься до білка, модулювання якого задано.

10 "Цільовий ген" відноситься до гена, що кодує мішень.

"Таргетинг" позначає процес розробки і вибору антисмислової сполуки, яка буде специфічно гібридуватися з цільовою нуклеїновою кислотою і викликати заданий ефект.

"Цільова нуклеїнова кислота", "цільова РНК", "цільовий РНК транскрипт" і "мішень нуклеїнової кислоти", усі ці терміни позначають нуклеїнову кислоту, на яку можуть бути націлені антисмислові сполуки.

15 "Цільова область" позначає частину цільової нуклеїнової кислоти, на яку направлені одна або декілька антисмислових сполук.

"Цільовий сегмент" позначає послідовність нуклеотидів цільової нуклеїнової кислоти, на яку направлена антисмислова сполука. "Сайт-мішень 5'" відноситься до 5'-основному нуклеотиду цільового сегменту. "Сайт-мішень 3'" відноситься до 3'-основному нуклеотиду цільового сегменту.

"Терапевтично ефективна кількість" позначає кількість фармацевтичного засобу, який забезпечує пацієнтові терапевтичну перевагу.

25 "Лікування" відноситься до введення композиції для зміни або покращення захворювання або стану.

"Не модифіковані" нуклеосооснови позначають пуринові основи аденін (A) і гуанін (G), а також піримідинові основи тимін (T), цитозин (C) і урацил (U).

30 "Немодифікований нуклеотид" позначає нуклеотид, що складається з природних нуклеосооснов, цукрових фрагментів і міжнуклеозидних зв'язків. У деяких варіантах реалізації немодифікованим нуклеотидом є нуклеотид РНК (тобто β -D-рибонуклеозиди) або нуклеотид ДНК (тобто β -D-дезоксирибонуклеозид).

"Валідований цільовий сегмент" визначають як частину цільової області, що складається, щонайменше, з 8 нуклеосооснов (тобто 8 суміжних нуклеосооснов), на яку направлена активна олігомерна сполука.

35 "Сегмент крила" позначає множину нуклеозидів, модифікованих для впливу на властивості олігонуклеотида, такі як посилення інгібування активності, підвищення зв'язуюча афінність до цільової нуклеїнової кислоти або стійкість до розкладання нуклеазами *in vivo*.

Деякі варіанти реалізації

40 У деяких варіантах реалізації представлені способи, сполуки і композиції для інгібування експресії мРНК HBV.

У деяких варіантах реалізації представлені антисмислові сполуки, націлені на нуклеїнову кислоту HBV. У деяких варіантах реалізації нуклеїнова кислота HBV є послідовностями, представленими далі під номером доступу GENBANK U95551.1 (включена в цей документ як SEQ ID NO: 1).

45 У деяких варіантах реалізації, сполуки, представлені в даному документі, є або включають модифікований олігонуклеотид. У деяких варіантах реалізації ці сполуки включають модифікований олігонуклеотид і кон'югат, описаний у даному документі. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид є фармацевтично прийнятним похідним.

50 У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеосооснов, націлений на HBV. Мішень HBV може мати послідовність, вказану в SEQ ID NO: 1, або її частину, або її варіант.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або модифіковані олігонуклеотиди, представлені в даному документі, мають довжину від 10 до 30 зв'язаних нуклеосооснов, і націлені на HBV. У деяких варіантах реалізації, мішень HBV має послідовність, вказану в SEQ ID NO: 1. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або олігонуклеотиди націлені на одну з наступних нуклеотидних областей HBV: CCTGCTGGTGGCTCCAGTTC (SEQ ID NO: 1273); AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCA (SEQ ID NO: 1354); CATCCTGCTGCTATGCCTCATCTTCTT (SEQ ID NO: 1276); CAAGGTATGTTGCCCGT (SEQ ID NO: 1277); CCTATGGGAGTGGGCCTCAG (SEQ ID NO: 1279); TGGCTCAGTTTACTAGTGCCATTTGTTTCAGTGGTTCG (SEQ ID NO: 1287);

TATATGGATGATGTGGT (SEQ ID NO:1359); TGCCAAGTGTGCTGA (SEQ ID NO:1360);
 TGCCGATCCATACTGCGGAACCTCCT (SEQ ID NO: 1361);
 CCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTGCACGT (SEQ ID NO:1352);
 5 GGAGGCTGTAGGCATAAATTGGT (SEQ ID NO:1353); CTTTTTCACCTCTGCCTA (SEQ ID
 NO:1362); TTCAAGCCTCCAAGCTGTGCCTTGG (SEQ ID NO:1363);
 AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCAATTTTCTAGGGG (SEQ ID NO: 1274);
 TGGATGTGTCTGCGGCGTTTTATCAT (SEQ ID NO: 1275); TGTATTCCTATCCCATC (SEQ ID NO:
 1278); TGGCTCAGTTTACTAGTGC (SEQ ID NO: 1280); GGGCTTTCCCCCACTGT (SEQ ID NO:
 1281); TCCTCTGCCGATCCATACTGCGGAACCTCCT (SEQ ID NO: 1282);
 10 CGCACCTCTCTTTACGCGG (SEQ ID NO: 1283); GGAGTGTGGATTTCGCAC (SEQ ID NO: 1284);
 або GAAGAAGAACTCCCTCGCCT (SEQ ID NO: 1285). У деяких варіантах реалізації, такі
 сполуки або олігонуклеотиди мають сегмент геп з 9, 10 або більше зв'язаних
 дезоксинуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або олігонуклеотиди мають
 15 реалізації, такий сегмент геп знаходиться між двома сегментами крил, які незалежно мають 1, 2,
 3, 4, 5, 6, 7 або 8 зв'язаних модифікованих нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, один або
 декілька модифікованих нуклеозидів у сегменті крила містять модифікований цукор. У деяких
 варіантах реалізації, модифікованим цукром є біциклічний цукор. У деяких варіантах реалізації,
 модифікованим нуклеозид є нуклеозид БНК. У деяких варіантах реалізації, модифікованим
 20 нуклеозид є 2'-заміщений нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, 2'- заміщені нуклеозиди
 включають нуклеозиди з біциклічними цукровими модифікаціями. У деяких варіантах реалізації,
 модифікованим нуклеозидом є 2'-MOE нуклеозидом. У деяких варіантах реалізації,
 модифікованим нуклеозидом є утруднений етилнуклеозид (cEt).
 У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифіковані олігонуклеотиди,
 25 що складаються з 10-30 зв'язаних нуклеозидів, і що мають послідовність нуклеоснов, що
 містить частину, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,
 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині
 частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276,
 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361,
 30 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1. У
 деяких варіантах реалізації, такі олігонуклеотиди мають сегмент геп з 9, 10 або більш зв'язаних
 дезоксинуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, такий сегмент геп знаходиться між двома
 сегментами крил, які незалежно мають 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 зв'язаних модифікованих
 нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, один або декілька модифікованих нуклеозидів у
 35 сегменті крила містять модифікований цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим
 цукром є біциклічний цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є
 нуклеозид БНК. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'-заміщений
 нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, 2'-заміщені нуклеозиди містять нуклеозиди з
 біциклічними цукровими модифікаціями. У деяких варіантах реалізації, модифікованим
 40 нуклеозидом є 2'-MOE нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, модифікований нуклеозид є
 утрудненим етилнуклеозидом (cEt). У деяких варіантах реалізації, кожен модифікований
 нуклеозид у кожному сегменті крила незалежно є 2'-MOE нуклеозидом або нуклеозидом з
 біциклічною цукровою модифікацією, такий як утруднений етилнуклеозид (cEt) або нуклеозид
 БНК.
 45 У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований
 олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів, і що має послідовність
 нуклеоснов, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних
 нуклеоснов будь-якої з послідовностей SEQ ID NO: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-
 1372, 1375, 1376 або 1379. У деяких варіантах реалізації, такі олігонуклеотиди мають сегмент
 50 геп з 9, 10 або більш зв'язаних дезоксинуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, такий сегмент
 геп знаходиться між двома сегментами крил, які незалежно мають 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 або 2-3
 зв'язаних модифікованих нуклеозиди. У деяких варіантах реалізації, такий сегмент геп
 знаходиться між двома сегментами крил, які незалежно мають 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 зв'язаних
 модифікованих нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, один або декілька модифікованих
 55 нуклеозидів у сегменті крила містять модифікований цукор. У деяких варіантах реалізації,
 модифікованим цукром є біциклічний цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим
 нуклеозидом є нуклеозид БНК. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'-
 заміщений нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, 2'-заміщені нуклеозиди включають
 нуклеозиди з біциклічними цукровими модифікаціями. У деяких варіантах реалізації,
 60 модифікованим нуклеозидом є 2'- MOE нуклеозид. У деяких варіантах реалізації,

модифікований нуклеозид є утрудненим етилнуклеозидом (сEt).

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегменти геп, кожен незалежно має 2, 3 або 4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, кожен нуклеозид з модифікованим цукром незалежно є 2'-МОЕ нуклеозидом або нуклеозидом з біциклічним цукровим фрагментом, таким як утруднений етилнуклеозид (сEt) або нуклеозид БНК. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп із 9 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4 або 5 нуклеозидів з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, кожен нуклеозид з модифікованим цукром незалежно є 2'-МОЕ нуклеозидом або біциклічним нуклеозидом, таким як утруднений етилнуклеозид (сEt) або нуклеозид БНК.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів, і що має послідовність нуклеооснов, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеооснов будь-якої з послідовностей SEQ ID NO: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376 або 1379. У деяких варіантах реалізації, такі олігонуклеотиди мають сегмент геп з 10 або більше зв'язаних дезоксинуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, такий сегмент геп знаходиться між двома сегментами крил, які незалежно мають 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 або 2-3 зв'язаних модифікованих нуклеозида. У деяких варіантах реалізації, такий сегмент геп знаходиться між двома сегментами крил, які незалежно мають 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 зв'язаних модифікованих нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, один або декілька модифікованих нуклеозидів у сегменті крила містять модифікований цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим цукром є біциклічний цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є нуклеозид БНК. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'-заміщений нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, 2'-заміщені нуклеозиди включають нуклеозиди з біциклічними цукровими модифікаціями. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'-МОЕ нуклеозид.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів, і що має послідовність нуклеооснов, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеооснов будь-якої з послідовностей SEQ ID NO: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 або 804-1272. У деяких варіантах реалізації, такі олігонуклеотиди мають сегмент геп з 10 або більше зв'язаних дезоксинуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, такий сегмент геп знаходиться між двома сегментами крил, які незалежно мають 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 або 2-3 зв'язаних модифікованих нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, один або декілька модифікованих нуклеозидів у сегменті крила містять модифікований цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим цукром є біциклічний цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є нуклеозид БНК. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'-заміщений нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, 2'-заміщені нуклеозиди включають нуклеозиди з біциклічними цукровими модифікаціями. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'- МОЕ нуклеозид.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів, і що має послідовність нуклеооснов, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеооснов будь-якої з послідовностей SEQ ID NO: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538. У деяких варіантах реалізації, такі олігонуклеотиди мають сегмент геп з 10 або більше зв'язаних дезоксинуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, такий сегмент геп знаходиться між двома сегментами крил, які незалежно мають 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 або 2-3 зв'язаних модифікованих нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, один або декілька модифікованих нуклеозидів у сегменті крила містять модифікований цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'-заміщений нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, модифікованим нуклеозидом є 2'- МОЕ нуклеозид. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 14 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-3 або 2 нуклеозида з модифікованим цукром.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований

олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 2-4 або 3 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 9 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4 або 5 нуклеозидів з модифікованим цукром, як нуклеозиди 2'-МОЕ.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 17 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 9 або 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегменти геп, кожен незалежно має 1-5, 2-4 або 3-4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеозидів з модифікованим цукром, як нуклеозиди 2'-МОЕ.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 18 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп із 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 3-5 або 4 нуклеозида з модифікованим цукром.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 20 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп із 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5 або 5 нуклеозидів з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 нуклеозидів з модифікованим цукром, як нуклеозиди 2'-МОЕ.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять сіль модифікованого олігонуклеотида.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції додатково містять фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

У деяких варіантах реалізації, послідовність нуклеоснов модифікованого олігонуклеотида, щонайменше, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% або 100% комплементарна послідовності SEQ ID NO: 1, за результатами виміру цілісності модифікованого олігонуклеотида.

У деяких варіантах реалізації, послідовність нуклеоснов модифікованого олігонуклеотида, щонайменше, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% або 100% комплементарна будь-якій з послідовностей SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, за результатами виміру цілісності модифікованого олігонуклеотида.

У деяких варіантах реалізації, сполука або модифікований олігонуклеотид є одноланцюжковим. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 20 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 18 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 17 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 16 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 14 зв'язаних нуклеозидів.

У деяких варіантах реалізації, щонайменше, один міжнуклеозидний зв'язок модифікованого олігонуклеотида є модифікованим міжнуклеозидним зв'язком. У деяких варіантах реалізації, кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним міжнуклеозидним зв'язком.

У деяких варіантах реалізації, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида включає модифікований цукор. У деяких варіантах реалізації, щонайменше, один модифікований цукор містить 2'-О-метоксиетилову групу (2'-O(CH₂)₂-OCH₃). У деяких варіантах реалізації, модифікований цукор містить групу 2'-O-CH₃.

У деяких варіантах реалізації, щонайменше, одним модифікованим цукром є біциклічний цукор. У деяких варіантах реалізації, щонайменше, один модифікований цукор, біциклічний цукор містить місток 4'(CH₂)_n-O-2', причому n дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах реалізації, біциклічний цукор містить місток 4'-CH₂-O-2'. У деяких варіантах реалізації, біциклічний цукор містить місток 4'-CH(CH₃)-O-2'.

У деяких варіантах реалізації, щонайменше, один нуклеозид вказаного модифікованого олігонуклеотида містить модифіковану нуклеоснову. У деяких варіантах реалізації, модифікована нуклеоснова є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з

з чотирьох зв'язаних нуклеозидів сегменту крила 3' є 2'-О-метоксиетилним цукром; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 20 зв'язаних нуклеозидів, сегмент геп складається з 10 зв'язаних дезоксинуклеозидів, сегмент крила 5' складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, сегмент крила 3' складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, кожен нуклеозид кожного сегменту крила містить утруднений етиловий (сEt) цукор, кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком, і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид складається з 20 зв'язаних нуклеозидів, сегмент геп складається з 10 зв'язаних дезоксинуклеозидів, сегмент крила 5' складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, сегмент крила 3' складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком, і кожен цитозин є 5-метилцитозином, причому п'ять зв'язаних нуклеозидів крила 5' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-дезоксинуклеозидом, утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'- дезоксинуклеозидом і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3', і кожен з п'яти зв'язаних нуклеозидів крила 3' є 2'-О-метоксиетилним цукром.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 16 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; б) сегмент крила 5', що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів. У деяких аспектах, сегмент геп розташований між сегментом крила 5' і сегментом крила 3'; кожен з трьох зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є 2'-О-метоксиетилним цукром, і кожен з трьох зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є утрудненим етиловим (сEt) цукром; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином. В інших аспектах, сегмент геп розташований між сегментом крила 5' і сегментом крила 3'; три зв'язаних нуклеозида сегмента крила 5' є 2'-О-метоксиетилним цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'; три зв'язаних нуклеозида сегмента крила 3' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром і 2'-О-метоксиетилним цукром у напрямі від 5' до 3'; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином. У інших аспектах, три зв'язаних нуклеозида сегмента крила 5' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-О-метоксиетилним цукром, і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3', а три зв'язаних нуклеозида сегмента крила 3' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-О-метоксиетилним цукром і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 16 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить а) сегмент геп, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; б) сегмент крила 5', що складається з двох зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з чотирьох зв'язаних нуклеозидів. У деяких аспектах, сегмент геп розташований між сегментом крила 5' і сегментом крила 3'; два зв'язаних нуклеозида сегмента крила 5' є 2'- О-метоксиетилним цукром і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'; чотири зв'язаних нуклеозида сегмента крила 3' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-О-метоксиетилним цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром і 2'-О-метоксиетилним цукром у напрямі від 5' до 3'; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 16 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283,

1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 9 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів; і c) сегмент крила 3', що складається з двох зв'язаних нуклеозидів, причому п'ять зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-дезоксинуклеозидом, утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-дезоксинуклеозидом і утрудненим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'; два зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є 2'-О-метоксиетилловим цукром і 2'-О-метоксиетилловим цукром у напрямі від 5' до 3'; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 16 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 8 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і c) сегмент крила 3', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, причому три зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'; кожен з п'яти зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є 2'-О-метоксиетилловим цукром; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 16 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 8 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і c) сегмент крила 3', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, причому кожен з трьох зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є утрудненим етиловим (сEt) цукром; кожен з п'яти зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є 2'-О-метоксиетилловим цукром; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 17 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 9 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з чотирьох зв'язаних нуклеозидів; і c) сегмент крила 3', що складається з чотирьох зв'язаних нуклеозидів, кожен нуклеозид кожного сегмента крила включає 2'-О-метоксиетилловий цукор і утруднений етиловий (сEt) цукор, кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком, і кожен цитозин є 5-метилцитозином. У деяких аспектах, чотири зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є 2'-О-метоксиетилловим цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3', а чотири зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є 2'-О-метоксиетилловим цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром і 2'-О-метоксиетилловим цукром у напрямі від 5' до 3'.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 17 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана

сегмент крила 5', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, причому п'ять зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є 2'-О-метоксиетилловим цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'; п'ять зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є утрудненим етиловим (сEt) цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром і 2'-О-метоксиетилловим цукром; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 17 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 7 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з шести зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з чотирьох зв'язаних нуклеозидів, причому шість зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є 2'-О-метоксиетилловим цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'; кожен з чотирьох зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є 2'-О-метоксиетилловим цукром; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 17 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 7 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з шести зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з чотирьох зв'язаних нуклеозидів, причому шість зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 5' є 2'-О-метоксиетилловим цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-О-метоксиетилловим цукром, утрудненим етиловим (сEt) цукром, 2'-дезоксинуклеозидом і утрудненим етиловим (сEt) цукром у напрямі від 5' до 3'; кожен з чотирьох зв'язаних нуклеозидів сегмента крила 3' є 2'-О-метоксиетилловим цукром; кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком; і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 20 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якої з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 10 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, кожен нуклеозид кожного сегмента крила включає утруднений етиловий (сEt) цукор, кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним зв'язком, і кожен цитозин є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції містять модифікований олігонуклеотид, що складається з 20 зв'язаних нуклеозидів, що мають послідовність нуклеоснов, що містить частину, що складається, щонайменше, з 8 суміжних нуклеоснов, комплементарну рівній по довжині частині будь-якого з нуклеоснов, представлених далі в послідовностях SEQ ID NO: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, причому вказана послідовність нуклеоснов комплементарна до SEQ ID NO: 1, і при цьому модифікований олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з 10 зв'язаних дезоксинуклеозидів; b) сегмент крила 5', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з п'яти зв'язаних нуклеозидів, кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіатним

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

60

олігонуклеотид містить: а) сегмент геп, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; б) сегмент крила 5', що складається з двох зв'язаних нуклеозидів; і с) сегмент крила 3', що складається з двох зв'язаних нуклеозидів. Сегмент геп розташовується між сегментом крила 5' і сегментом крила 3', кожен нуклеозид кожного сегмента крила включає 2'-О-метоксиетиловий цукор, кожен міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіоатним зв'язком, і кожен цитозиновий залишок є 5-метилцитозином.

У деяких варіантах реалізації, представлені способи, сполуки і композиції інгібують рівні експресії мРНК та/або ДНК HBV та/або рівні білка, та/або рівні антигена.

У іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування HBV-пов'язаних захворювань, розладів і станів у ссавців, що включає введення терапевтично ефективної кількості будь-якої фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, що потребує цього, для лікування HBV-пов'язаних захворювань, розладів і станів. У споріднених варіантах реалізації ссавцем є людина, а HBV-стан захворювання, розлад і стан є інфекцією вірусу гепатиту В від вірусу гепатиту В людини. Конкретніше, вірус гепатиту В людини може бути будь-яким з людських географічних генотипів: А (Північно-Західна Європа, Північна Америка, Центральна Америка); В (Індонезія, Китай, В'єтнам); С (Східна Азія, Корея, Китай, Японія, Полінезія, В'єтнам); D (Середземноморський регіон, Близький схід, Індія); Е (Африка); F (корінні американці, Полінезія); G (Сполучені Штати, Франція); або H (Центральна Америка).

У деяких варіантах реалізації антисмислова сполука або олігонуклеотид, направлений на нуклеїнову кислоту HBV, комплементарний у межах наступних нуклеотидних областей послідовності SEQ ID NO: 1: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146,

	1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165- 1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203- 1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251- 1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261- 1280, 1262-1296,
5	1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264- 1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266- 1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269- 1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268- 1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281- 1324, 1281-1336,
10	1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296- 1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498- 1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515- 1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550- 1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577- 1606, 1577-1592,
15	1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571- 1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580- 1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553- 1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585- 1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604,
20	1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642- 1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764- 1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779- 1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781- 1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783- 1798, 1783-1799,
25	1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780- 1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812- 1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821- 1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884,
30	1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869- 1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888- 1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913- 1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083- 2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368- 1 2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 і 3161-3182.
35	У деяких варіантах реалізації антисмислового сполука або олігонуклеотид, направлений на нуклеїнову кислоту HBV, направлений на наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58- 73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61- 80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158- 177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228,
40	218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246- 266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253- 2 268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255- 400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253- 275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266- 288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293- 315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360- 392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370- 392,
50	380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411- 427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415- 428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421- 436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-421- 436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454- 476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466- 485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473- 492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458- 494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512- 550,
60	

524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 і 3161-3182.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука або олігонуклеотид, направлений на нуклеїнову кислоту HBV, комплементарний у межах генної області другої частини pre-S1 HBV, що відповідає нуклеотидній області 1-1932 послідовності SEQ ID NO: 1. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука або олігонуклеотид, направлений на нуклеїнову кислоту HBV, комплементарний у межах генної області першої частини pre-S1 HBV, що відповідає нуклеотидній області 2831-3182 послідовності SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука або олігонуклеотид, направлений на нуклеїнову кислоту HBV, націлений на генну область другої частини pre-S1 HBV, що відповідає нуклеотидній області 1-1932 послідовності SEQ ID NO: 1. У деяких варіантах реалізації,

антисмислова сполука або олігонуклеотид, направлений на нуклеїнову кислоту HBV, націлений на генну область першої частини pre-S1 HBV, що відповідає нуклеотидній області 2831-3182 послідовності SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV, що має частину суміжних нуклеооснов, яка комплементарна рівній за довжиною частині нуклеооснов вказаної області. Наприклад, ця частина може бути частиною, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеооснов, рівній за довжиною частині області комплементу, згаданий у даному документі. У деяких варіантах реалізації такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1: 1- 20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58- 77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63- 84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224- 243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245- 261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-2 274, 255- 273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266- 285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360- 388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411- 431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415- 430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422- 437, 422- 441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463- 482, 457- 491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454- 494, 457- 494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617- 363, 623- 642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671- 691, 671- 686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681- 696, 682- 697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690- 706, 684- 703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690- 716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739- 754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814- 833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845- 909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914- 933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960- 985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049- 1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324,

1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 5 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 10 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 15 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 20 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 25 2818-2838, 2873-2892 і 3161-3182.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV, що має частину суміжних нуклеооснов, яка комплементарна рівній за довжиною частині нуклеооснов вказаної області. 30 Наприклад, ця частина може бути частиною, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеооснов, рівній за довжиною частині області комплементу, згаданий у даному документі. У деяких варіантах реалізації такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1: 58- 73, 58-74, 58-77, 59-74, 60-75, 61-76, 62-77, 245-274; 245-260, 250-265, 251-266, 252-267, 253- 268, 35 254-269, 255-270, 256-271, 256-272, 258-273, 259-274, 380-399, 382-401, 411-437, 411-427, 411-426, 412-427, 413-428, 413-432, 414-429, 415-430, 416-431, 417-432, 418-433, 419-434, 420- 435, 421-436, 422-437, 457-472, 458-473, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 670-754, 670-706, 670-685, 671-686, 672-687, 673-688, 678-693, 679-694, 680-695, 681-706, 681- 696, 682-697, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 688-703, 689-704, 690-705, 691-706, 738- 40 754, 738-753, 739-754, 1176-1285, 1176-1191, 1177-1192, 1261-1285, 1261-1276, 1262-1277, 1263-1278, 1264-1279, 1265-1280, 1266-1281, 1267-1282, 1268-1283, 1269-1284, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1578-1593, 1579-1594, 1580-1595, 1581-1596, 1582-1597, 1583-1598, 1584-1599, 1585-1600, 1586-1601, 1587-1602, 1588-1603, 1589-1604, 1590-1605, 1591-1606, 1778-1889, 1778-1800, 1778-1793, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1796, 45 1782-1797, 1783-1798, 1784-1799, 1785-1800, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1838, 1824-1839, 1 1866-1881, 1867-1882, 1868-1883, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887 або 1874-1889, і причому, щонайменше, один нуклеозид сполуки або модифікованого олігонуклеотида включає, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий або утруднений етиловий (сEt) цукор.

У деяких варіантах реалізації антисмислового сполука або олігонуклеотид, направлений на 50 нуклеїнову кислоту HBV, комплементарний у межах наступних нуклеотидних областей послідовності SEQ ID NO: 1: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-76, 61-77, 62- 77, 253-272, 253-269, 254-270, 255-271, 256-272, 411-437, 411-426, 411-427, 411-430, 412-427, 412-428, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-429, 414-430, 414-433, 415-430, 415-431, 415- 434, 416-431, 416-432, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-434, 418-437, 457-472, 457- 55 473, 458-473, 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 673-688, 687- 2 702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 689-704, 689-705, 690-705, 690-706, 691-706, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269- 60 1285, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-

1597, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1799 і 1784-1800.

У деяких варіантах реалізації антисмислового сполука або олігонуклеотид, направлений на нуклеїнову кислоту HBV, направлений на наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-76, 61-77, 62-77, 253-272, 253-269, 254-270, 255-271, 256-272, 411-437, 411-426, 411-427, 411-430, 412-427, 412-428, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-429, 414-430, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-434, 418-437, 457-472, 457-473, 458-473, 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 673-688, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 689-704, 689-705, 690-705, 690-706, 691-706, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1799 і 1784-1800.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV, що має частину суміжних нуклеооснов, яка комплементарна рівній за довжиною частині нуклеооснов вказаної області. Наприклад, ця частина може бути частиною, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеооснов, рівній за довжиною частині області комплементу, згаданий у даному документі. У деяких варіантах реалізації такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 253-269, 253-272, 253-274, 254-270, 254-274, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 1 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-699, 679-699, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 687-754, 688-704, 689-

709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689- 708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 739-758, 739-754, 739-775, 739- 754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854- 876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088- 1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127- 1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176- 1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245- 1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261- 1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263- 1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265- 1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268- 1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277- 1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259- 1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293- 1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359- 1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515- 1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521- 1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565- 1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578- 1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580- 1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582- 1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584- 1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587- 1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590- 1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716- 1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778- 1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780- 1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782- 1799, 1782-1796, 1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778- 1794, 1779-1795, 1795, 1780-1799, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812- 1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821- 1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1823-1843, 1827-1846, 1861-1884, 1861- 1880, 1865-1885, 1867-1886, 1869-1885, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919- 1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368- 2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 і 3161-3182.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на область нуклеїнової кислоти HBV, що має частину суміжних нуклеоснов, яка комплементарна рівній по довжині частині нуклеоснов вказаної області. Наприклад, ця частина може бути частиною, що містить, щонайменше, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 суміжних нуклеоснов, рівній за довжиною частині області комплементу, згаданий у даному документі. У деяких варіантах реалізації такі сполуки або олігонуклеотиди направлені на наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1: 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-266, 250-267, 250- 268, 250-269, 251-270, 253-272, 253-274, 254-274, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-275, 255-276, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 260-279, 262-281, 262- 321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 405-424, 409- 428, 405-428, 411-430, 411-431, 411-431, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-433, 411-427, 414-427, 415-427, 415-428, 415-429, 416-432, 416- 429, 418-435, 418-434, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 422-441, 423-436, 425-465, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 642-754, 653-672, і причому, щонайменше, один нуклеозид

сполуки або модифікованого олігонуклеотида включає, щонайменше, один 2'-О-метоксиетиловий цукор.

У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при
 5 направлений дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 50%
 інгібування: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43- 68, 43-63, 55-74, 58-
 77, 58-74, 58-73, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-79, 60-75, 60- 76, 61-80, 61-76, 61-
 77, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137- 162, 152-186, 158-177,
 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-
 228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246- 266, 247-266, 247-269,
 10 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-
 265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-266, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272,
 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-
 271, 255-270, 256-271, 256-272, 256-275, 255-276, 256-276, 253-275, 256- 279, 257-276, 258-273,
 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-
 15 321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321,
 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360- 392, 360-383, 360-388, 360-
 385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433,
 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-430, 411- 431, 411-431, 412-431, 411-
 426, 411-427, 411-430, 411-437, 412-428, 412-431, 412-427, 413-432, 413-428, 413-429, 413-433,
 20 411-427, 414-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-427, 415-428, 415- 429, 415-430, 415-431, 415-
 434, 416-435, 416-432, 416-431, 416-429, 417-432, 417-433, 417-436, 418-437, 418-435, 418-434,
 418-433, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422- 441, 422-437, 423-436, 425-
 465, 454-473, 454-472, 457-476, 454-476, 455-472, 457-485, 457-473, 457-472, 458-485, 458-483,
 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463- 482, 457-491, 458-491, 459-
 25 491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494,
 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454- 494, 457-494, 457-473, 485-
 513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570,
 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617- 363, 623-642, 617-645, 639-
 654, 641-656, 642-657, 642-754, 643-658, 653-672, 662-685, 665- 685, 665-689, 668-687, 670-689,
 30 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 671-690, 671-691, 672-687, 672-688, 672-693, 672-
 697, 672-707, 673-688, 674-693, 678-693, 679-707, 679-694, 679- 698, 679-701, 679-702, 679-707,
 680-699, 679-699, 680-695, 681-696, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 682-697, 683-698, 684-
 699, 685-700, 686-701, 687-702, 687-703, 687-706, 687-754, 688- 703, 688-704, 689-704, 689-705,
 689-709, 689-710, 690-705, 690-706, 691-706, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-
 35 754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-703, 687-706, 688-705, 689- 708, 690-709, 692-711, 693-716,
 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-
 753, 738-754, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742- 785, 742-773, 757-776, 757-785,
 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-
 864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 854-873, 863-882, 863-885, 878-900, 878-897,
 40 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-
 970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-
 985, 972-1015, 978-997, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089,
 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119,
 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193,
 45 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1177-1192,
 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237,
 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1265, 1251-1280,
 1251-1285, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1296, 1259-1290,
 1259-1287, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1261-1296, 1262-1277,
 50 1262-1278, 1262-1281, 1262-1285, 1262-1296, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279,
 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282,
 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285,
 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290,
 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324,
 55 1281-1336, 1782-1797, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315,
 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532,
 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602,
 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655,
 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1606,
 60 1577-1605, 1577-1596, 1577-1592, 1577-1593, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598,

	1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1571-1598, 1580-1605, 1580-1602, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1586-1652, 1587-1602, 1587-1603,
5	1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1796, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1784-1800, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799,
10	1794-1813, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1798, 1783-1799, 1784-1799, 1784-1800, 1785-1800, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1823-1843, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1867-1886, 1869-1885, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910,
15	1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 i 3161-3182.
20	У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 60% інгібування: 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-77, 58-74, 58-73, 58-79, 59-80, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-77, 61-76, 61-80, 62-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 196-224, 196-215, 199-228, 199-218, 200-223, 199-218,
25	205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264, 247-266, 250-265, 251-266, 252-267, 253-272, 253-269, 251-267, 253-274, 254-270, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 256-271, 258-273, 259-274, 265-388, 265-284, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 293-312, 296-315, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 369-388, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-436, 411-433, 411-431, 411-426, 411-430, 411-427, 412-431, 412-428, 412-427, 413-428, 413-429, 413-433, 414-433, 414-430, 414-429, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 415-435, 415-436, 416-429, 416-434, 416-431, 416-432, 416-436, 416-435, 417-436, 417-433, 417-432, 418-434, 418-433, 418-437, 419-434, 420-435, 421-436, 422-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-476, 457-472, 457-473, 458-485, 458-473, 458-483, 463-498, 467-498, 463-482, 470-493, 472-491,
30	485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 670-706, 670-689, 670-685, 670-686, 671-690, 671-686, 671-687, 672-707, 672-697, 672-693, 672-687, 672-688, 673-688, 679-707, 679-698, 679-694, 680-695, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 687-702, 687-705, 687-703, 687-706, 688-704, 688-703, 688-704, 688-705, 688-707, 689-710, 689-709, 689-705, 689-704, 690-754, 690-705, 690-706, 691-706, 691-710, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 738-753, 739-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 823-842, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1176-1191, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1270, 1251-1285, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1276, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278,
35	1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1286-1305, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1515-1534, 1521-1540, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593,
40	1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720,
45	1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1655-1674, 1778-1794,
50	
55	
60	

1778-1800, 1781-1800, 1781-1797, 1784-1800, 1779-1799, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1821-1840, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914, 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892 і 3161-3182.

У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 65% інгібування: 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-79, 58-74, 58-73, 58-77, 59-75, 59-80, 58-77, 60-75, 60-76, 61-77, 61-76, 61-80, 62-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 196-215, 199-228, 199-218, 200-223, 199-218, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264, 250-265, 251-266, 253-269, 253-274, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 256-271, 247-266, 253-272, 258-273, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 296-315, 293-312, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 369-388, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-433, 411-431, 411-430, 411-427, 411-426, 412-431, 412-428, 412-427, 413-433, 413-428, 413-429, 413-432, 414-433, 414-430, 414-429, 415-430, 415-431, 415-434, 415-435, 415-436, 416-434, 416-436, 416-435, 416-432, 416-431, 417-436, 417-433, 417-432, 418-433, 418-434, 418-437, 420-435, 422-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-472, 458-485, 458-483, 458-473, 463-498, 467-498, 457-476, 470-493, 472-491, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 670-685, 670-706, 670-689, 670-686, 670-685, 671-686, 671-687, 671-690, 672-688, 672-687, 672-707, 672-697, 672-693, 673-688, 679-698, 680-695, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 688-703, 688-707, 687-754, 690-754, 690-706, 690-705, 687-705, 687-703, 687-706, 687-702, 688-705, 688-703, 688-704, 689-705, 691-706, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 739-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811- 833, 822-867, 822-844, 823-842, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1270, 1251-1285, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1515-1534, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1655-1674, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1778-1800, 1778-1797, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1796, 1780-1799, 1780-1795, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914, 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892 і 3161-3182.

У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 70% інгібування: 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-79, 58- 74, 59-75, 59-80, 58-77, 60-75, 60-76, 61-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 199-228, 199-218, 200-223, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233- 263, 244-263, 245-264, 253-269, 253-274, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 247-266, 250-265, 251-266, 253-272, 256-271, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290- 312, 293-312, 302-

321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-433, 411-431, 411- 430, 411-427, 411-426, 412-431, 412-428, 412-427, 413-428, 413-429, 413-432, 414-433, 414-430, 414-429, 415-430, 414-433, 415-434, 415-435, 415-436, 416-431, 416-434, 416-436, 416-435, 416- 432, 417-436, 417-433, 418-433, 418-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-472, 457-476, 458-473, 458-485, 458-483, 463-498, 467-498, 457-476, 470-493, 470-493, 472-491, 485-519, 485- 513, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665- 685, 670-706, 670-689, 670-685, 670-686, 671-690, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 672-707, 672-697, 672-693, 673-688, 679-698, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 686-701, 687- 702, 687-754, 687-702, 688-703, 690-754, 690-706, 687-705, 687-703, 687-706, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 739-754, 738-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811- 906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1177-1192, 1203-1297, 1206- 1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233- 1252, 1236-1255, 1251-1285, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259- 1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262- 1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265- 1281, 1265-1284, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268- 1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578- 1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581- 1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584- 1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1602, 1586-1605, 1587- 1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590- 1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777- 1800, 1777-1797, 1778-1800, 1778-1797, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780- 1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812- 1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861- 1884, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914, 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919- 1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284- 2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892 і 3161-3182.

У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 75% інгібування: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 28-47, 31-50, 43-62, 46-65, 49-68, 55-74, 58-82, 58-74, 58-77, 59-75, 60-75, 60-76, 61-77, 65-84, 98-117, 101-120, 104-123, 116-135, 119-138, 131-150, 137-156, 140-159, 143-162, 158-177, 161-180, 164-183, 167-186, 200-219, 203- 226, 209-228, 218-237, 233-252, 236-255, 239-258, 242-264, 247-266, 251-266, 253-272, 255-276, 266-285, 269-288, 281-300, 284-303, 290-313, 298-317, 302-321, 324-343, 339-358, 342-361, 348- 367, 358-381, 364-383, 366-386, 370-389, 373-392, 382-401, 405-424, 409-428, 411-430, 411-426, 411-427, 412-427, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-436, 414-430, 414-429, 415-430, 416- 431, 416-432, 417-433, 418-437, 422-441, 425-444, 428-447, 434-453, 440-459, 443-462, 446-465, 456-477, 458-473, 464-483, 470-493, 476-495, 479-498, 488-507, 491-510, 494-513, 500-519, 512- 531, 515-534, 524-543, 527-546, 536-555, 539-558, 560-579, 566-585, 569-588, 572-591, 575-594, 584-603, 587-606, 608-627, 614-633, 617-636, 620-639, 623-642, 626-645, 629-648, 639-654, 641- 656, 642-657, 643-658, 653-672, 665-684, 668-688, 670-706, 670-686, 670-685, 671-691, 671-687, 671-686, 672-688, 673-688, 679-703, 681-696, 682-697, 686-701, 686-706, 687-702, 687-703, 688- 703, 689-708, 693-712, 695-714, 696-715, 697-716, 727-746, 739-754, 742-761, 748-767, 751-770, 754-773, 757-776, 760-779, 763-782, 766-785, 790-809, 793-812, 796-815, 811-830, 814-833, 817- 836, 820-839, 822-844, 845-864, 854-873, 857-876, 863-882, 866-885, 872-891, 875-894, 878-897, 881-900, 884-903, 887-906, 899-918, 902-921, 905-924, 908-927, 911-930, 914-933, 936-955, 939- 958, 951-970, 954-973, 957-976, 960-979, 963-982, 966-985, 969-988, 972-991, 975-994, 978-997, 996-1015, 1002-1021, 1025-1044, 1031-1050, 1034-1053, 1037-1056, 1046-1065, 1049-1068, 1052-1071, 1055-1074, 1058-1077, 1061-1080, 1064-1083, 1070-1089, 1073-1092, 1076-1095, 1082-1101, 1088-1107, 1094-1113, 1097-1116, 1100-1119, 1103-1122, 1106-1125, 1109-1128, 1112-1131, 1115-1134, 1121-1140, 1127-1146, 1153-1172, 1156-1175, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1168-1191,

	1174-1193, 1206-1225, 1209-1228, 1212-1231, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1239-1258, 1242-1261, 1245-1264, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1283, 1257-1276, 1258-1277, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279,
5	1264-1280, 1264-1283, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1272-1291, 1275-1294, 1282-1303, 1286-1306, 1290-1309, 1293-1312, 1296-1315, 1299-1318, 1305-1324, 1311-1330, 1314-1333, 1317-1336, 1353-1381, 1356-1375, 1359-1378, 1498-1517, 1501-1520, 1504-1523, 1510-1529, 1553-1572, 1556-1575, 1559-1578, 1562-1581, 1565-1584, 1571-1590,
10	1574-1599, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1605, 1586-1602, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605,
15	1590-1606, 1591-1606, 1604-1623, 1607-1626, 1630-1649, 1633-1652, 1645-1664, 1651-1670, 1654-1674, 1657-1676, 1660-1679, 1663-1682, 1666-1685, 1689-1708, 1695-1714, 1698-1717, 1701-1720, 1716-1735, 1778-1797, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1800, 1794-1813, 1895-1914, 1898-1917, 1901-1920, 1907-1926, 1910-1929, 1913-1932, 1916-1935, 1919-1938, 2278-2297, 2281-2300 і 2284-2303.
20	У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 80% інгібування: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 28-47, 46-65, 49-68, 58-77, 59-80, 63-82, 98-120, 116-135, 137-159, 158-177, 167-186, 203-224, 205-224, 209-228, 218-237, 233- 252, 236-263, 245-264, 253-272, 256-275, 257-276, 266-288, 281-300, 290-312, 293-312, 324-343, 339-358, 348-367, 358-378,
25	360-379, 361-383, 366-385, 373-392, 382-401, 405-424, 411-431, 411-426, 411-427, 411-430, 413-428, 414-433, 414-434, 415-430, 415-434, 416-431, 416-435, 417-436, 418-437, 422-441, 425-444, 434-453, 456-476, 458-473, 458-477, 464-483, 471-493, 488-507, 494- 513, 512-531, 524-543, 527-546, 536-558, 560-579, 566-585, 572-591, 575-594, 584-603, 587-606, 608-627, 614-633, 617-636, 620-639, 623-642, 626-645, 629-648, 639-654, 641-656, 642-657, 643- 658, 665-688, 670-687, 670-
30	686, 671-686, 671-687, 671-691, 673-688, 679-699, 682-697, 682-706, 686-701, 687-702, 687-706, 687-703, 693-715, 727-746, 742-761, 748-767, 757-776, 766-785, 790- 815, 814-833, 820-839, 822-844, 845-864, 854-873, 854-876, 863-885, 872-906, 878-897, 899-918, 905-933, 936-955, 951-979, 963-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1002-1021, 1025-1044, 1031- 1056, 1049-1074, 1061-1083, 1070-1089, 1082-1101, 1088-11107, 1094-1119, 1109-1134, 1121-1140, 1127-1146, 1159-1187,
35	1171-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218- 1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251- 1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261- 1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263- 1282, 1264-1279, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268- 1284, 1269-1284, 1269-1285,
40	1269-1288, 1270-1285, 1275-1294, 1282-1301, 1286-1306, 1293- 1318, 1311-1333, 1326-1345, 1359-1378, 1553-1578, 1565-1584, 1571-1590, 1574-1599, 1577- 1592, 1577-1596, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1595, 1579- 1598, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1601, 1582- 1602, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1603, 1585-1601, 1585-1604, 1586- 1605, 1587-1602, 1587-1606,
45	1588-1603, 1589-1604, 1589-1605, 1657-1679, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1913-1935, 2278-2297, 2281-2300 і 2284-2303.
	У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 85% інгібування: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 46-65, 59-80, 101-120, 140-159, 158- 177, 167-186, 200-
50	219, 205-224, 209-228, 233-252, 242-263, 253-272, 266-285, 281-300, 290-311, 293-312, 359-379, 361-381, 370-389, 382-401, 411-426, 411-430, 411-427, 413-428, 414-433, 415- 430, 416-435, 417-436, 422-441, 456-476, 458-473, 470-493, 512-531, 524-543, 536-558, 566-585, 575-594, 587-606, 608-627, 614-636, 623-645, 639-654, 665-687, 671-686, 671-687, 680-699, 682- 703, 687-706, 687-
55	703, 727-746, 742-761, 757-776, 793-812, 822-843, 854-876, 854-873, 863-885, 878-900, 878-897, 887-906, 899-918, 905-927, 914-933, 936-955, 951-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1002-1021, 1025-1044, 1037-1056, 1049-1074, 1064-1083, 1070-1089, 1088-1107, 1094- 1119, 1109-1128, 1121-1140, 1156-1175, 1162-1187, 1172-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236- 1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259- 1278, 1260-1279,
60	1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262- 1281, 1263-1278,

1263-1282, 1264-1279, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1267-1282, 1267- 1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1275-1294, 1282-1301, 1293- 1315, 1311-1330, 1359-1378, 1574-1593, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1577-1606, 1578- 1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1598, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1597, 1581-1600, 1582- 1601, 1583-1598, 5 1583-1602, 1584-1603, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1587-1602, 1588-1603, 1780-1799, 1780-1796 і 2278-2297, 2281-2300 і 2284-2303.

У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 90% інгібування: 13-32, 16-35, 60-80, 140-159, 158-177, 167-186, 242-261, 292- 311, 362-381, 370-389, 10 382-401, 411-427, 411-426, 413-428, 415-430, 416-435, 422-441, 473-492, 617-636, 623-642, 639-654, 668-687, 680-699, 682-701, 684-703, 687-706, 727-746, 757-776, 824- 1 843, 854-873, 854-876, 863-882, 878-897, 878-900, 887-906, 899-918, 905-927, 914-933, 936-955, 951-970, 960-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1025-1044, 1037-1056, 1070-1089, 1097-1119, 1109-1128, 1121-1140, 1165-1187, 1172-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1234, 1215-1234, 1215-1255, 1218-1237, 15 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1280, 1262-1278, 1261-1276, 1262-1281, 1262-1277, 1263-1282, 1263-1278, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1296-1315, 1577-1605, 1577-1596, 1577-1593, 1577-1592, 1578-1597, 1581-1600, 1582-1601, 1583-1602, 1583-1598, 20 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1588-1603, 1780-1799, 1780-1796, 2278-2297, 2281-2300 і 2284-2303.

У деяких варіантах реалізації, наступні нуклеотидні області послідовності SEQ ID NO: 1, при направленій дії антисмислових сполук або олігонуклеотидів, демонструють, щонайменше, 95% інгібування: 411-426, 411-427, 413-428, 617-636, 623-642, 668-687, 680-699, 682-701, 854-873, 25 878-897, 887-906, 914-933, 966-985, 978-997, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251- 1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261- 1280, 1262-1281, 1263-1282, 1263-1278, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1268-1284, 1269-1288, 1577-1592, 1577-1596, 1577-1601, 1583-1598, 1585-1601, 1588-1603, 1780-1799, 2278-2297, 2281-2300 і 2284-2303.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 50% інгібування мРНК HBV, ISIS ID: 510088, 510089, 510090, 510092, 510096, 510097, 510098, 510099, 510100, 510101, 510102, 505330, 509928, 510104, 509929, 510105, 509930, 510106, 510107, 510108, 510111, 510115, 509931, 510116, 510117, 510118, 510119, 510120, 510121, 35 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 510125, 510126, 510127, 510128, 510140, 146779, 505314, 505315, 505316, 505317, 146821, 505318, 509922, 505319, 509925, 505320, 509952, 505321, 505322, 505323, 505324, 505325, 505326, 505327, 505328, 505329, 509956, 509957, 509927, 509958, 510038, 505330, 509959, 510039, 509960, 510040, 509961, 510041, 509962, 509963, 505331, 505332, 509968, 509969, 510050, 510052, 505333, 505334, 40 505335, 505336, 509972, 146823, 509974, 505338, 505339, 509975, 505340, 509978, 505341, 509979, 510058, 505342, 509981, 510061, 505344, 505345, 509983, 505346, 509984, 505347, 505348, 505350, 505352, 505353, 505354, 505355, 505356, 146786, 505357, 505358, 505359, 505360, 509985, 509986, 509987, 509988, 505363, 505364, 505365, 505366, 146787, 510079, 524410, 524411, 524413, 524414, 524415, 524416, 524417, 524418, 524419, 524420, 524421, 45 524422, 524424, 524425, 524426, 524427, 524428, 524429, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524436, 524439, 524440, 524442, 524444, 524446, 524447, 524448, 524450, 524451, 524452, 524453, 524454, 524455, 524456, 524457, 524458, 524459, 524460, 524461, 524462, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524470, 524471, 524472, 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524483, 524484, 524485, 524486, 524487, 50 524489, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524496, 524498, 524499, 524500, 524501, 524502, 524503, 524504, 524506, 524507, 524508, 524509, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524518, 524519, 524520, 524521, 524522, 524523, 524524, 524525, 524526, 524527, 524528, 524529, 524530, 524531, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524543, 524544, 524546, 524547, 55 524548, 524549, 524550, 524551, 524552, 524553, 524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 524560, 524561, 524562, 524563, 524564, 524565, 524568, 524569, 524570, 524571, 524572, 524573, 524574, 524575, 524576, 524577, 524578, 524579, 524580, 524581, 524582, 524584, 524585, 524586, 524587, 524588, 524589, 524590, 524591, 524592, 524593, 524594, 524595, 524598, 524599, 524600, 524601, 524602, 524603, 524604, 524605, 524606, 524607, 60 524608, 524609, 524610, 524611, 524614, 524615, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620,

	524621, 524622, 524623, 524624, 524625, 524626, 524627, 524629, 524632, 524633, 524634,
	524635, 524636, 524637, 524638, 524639, 524640, 524641, 524642, 524643, 524644, 524646,
	524647, 524648, 524649, 524650, 524651, 524652, 524654, 524656, 524657, 524658, 524659,
	524660, 524661, 524662, 524663, 524664, 524665, 524666, 524667, 524668, 524669, 524670,
5	524672, 524673, 524675, 524676, 524678, 524679, 524680, 524682, 524683, 524684, 524685,
	524686, 524687, 524688, 524689, 524690, 524691, 524692, 524693, 524694, 524695, 524696,
	524697, 524698, 524699, 524700, 524701, 524702, 524703, 524704, 524705, 524706, 524707,
	524708, 524709, 524710, 524712, 524713, 524714, 524715, 524716, 524717, 524718, 524719,
10	524721, 524722, 524723, 524724, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524732,
	524733, 524734, 524735, 524736, 524737, 524738, 524739, 524740, 524741, 524742, 524743,
	524744, 524745, 524746, 524747, 524748, 524749, 524750, 524751, 524752, 524753, 524754,
	524755, 524756, 524757, 524758, 524759, 524760, 524761, 524762, 524763, 524764, 524765,
	524766, 524767, 524768, 524769, 524770, 524771, 524772, 524773, 524774, 524775, 524776,
	524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524782, 524783, 524784, 524785, 524786, 524787,
15	524788, 524789, 524790, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798,
	524799, 524800, 524801, 524802, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809,
	524810, 524811, 524812, 524813, 524814, 524815, 524816, 524817, 524818, 524819, 524820,
	524821, 524822, 524823, 524824, 524825, 524826, 524827, 524828, 524829, 524830, 524831,
	524632, 524833, 524834, 524835, 524842, 524843, 524844, 524845, 524847, 524848, 524856,
20	524857, 524861, 524866, 524867, 524868, 524869, 524870, 524871, 524872, 524873, 524875,
	524876, 524877, 524878, 524879, 524880, 524881, 524882, 524883, 524884, 524885, 524886,
	524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524892, 524893, 524894, 524895, 524896, 524897,
	524898, 524899, 524900, 524901, 524902, 524903, 524904, 524905, 524906, 524907, 524908,
	524909, 524910, 524911, 524912, 524913, 524914, 524915, 524916, 524917, 524918, 524919,
25	524921, 524922, 524923, 524924, 524925, 524926, 524927, 524928, 524929, 524930, 524931,
	524932, 524933, 524934, 524935, 524936, 524937, 524938, 524939, 524940, 524941, 524942,
	524943, 524944, 524945, 524946, 524947, 524948, 524949, 524950, 524951, 524952, 524953,
	524954, 524955, 524956, 524957, 524958, 524959, 524960, 524961, 524962, 524964, 524965,
	524976, 524977, 524978, 524979, 524980, 524981, 524982, 524983, 524984, 524985, 524986,
30	524987, 524988, 524989, 524991, 524992, 524993, 524994, 524997, 524998, 525021, 525022,
	525037, 525039, 525043, 525050, 525052, 525086, 525090, 525100, 551909, 551910, 551911,
	551912, 551913, 551916, 551917, 551918, 551919, 551920, 551921, 551922, 551923, 551924,
	551925, 551926, 551927, 551928, 551929, 551930, 551932, 551933, 551934, 551935, 551936,
	551937, 551939, 551940, 551941, 551942, 551943, 551944, 551945, 551946, 551947, 551948,
35	551949, 551950, 551951, 551952, 551953, 551954, 551955, 551956, 551957, 551958, 551959,
	551960, 551962, 551963, 551964, 551965, 551966, 551967, 551968, 551971, 551972, 551973,
	551974, 551975, 551976, 551977, 551978, 551979, 551980, 551981, 551982, 551983, 551984,
	551985, 551986, 551987, 551988, 551989, 551990, 551992, 551993, 551994, 551995, 551996,
	551997, 551998, 551999, 552000, 552001, 552002, 552003, 552004, 552005, 552006, 552007,
40	552009, 552010, 552011, 552012, 552013, 552014, 552015, 552016, 552017, 552018, 552019,
	552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030,
	552031, 552032, 552033, 552034, 552035, 552036, 552037, 552038, 552039, 552040, 552041,
	552042, 552043, 552044, 552045, 552046, 552047, 552048, 552049, 552050, 552051, 552052,
	552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063,
45	552064, 552065, 552067, 552068, 552069, 552070, 552071, 552072, 552073, 552074, 552075,
	552076, 552077, 552078, 552079, 552080, 552081, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086,
	552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097,
	552098, 552099, 552100, 552101, 552102, 552114, 552115, 552116, 552117, 552118, 552119,
	552122, 552123, 552124, 552125, 552126, 552127, 552128, 552129, 552131, 552132, 552133,
50	552134, 552135, 552136, 552137, 552138, 552139, 552140, 552141, 552142, 552143, 552144,
	552145, 552146, 552147, 552148, 552149, 552150, 552151, 552152, 552153, 552154, 552155,
	552158, 552159, 552160, 552161, 552162, 552163, 552164, 552165, 552167, 552168, 552169,
	552170, 552171, 552175, 552176, 552177, 552178, 552179, 552180, 552181, 552182, 552183,
	552185, 552186, 552187, 552188, 552189, 552191, 552192, 552193, 552194, 552195, 552196,
55	552197, 552198, 552199, 552200, 552201, 552202, 552203, 552204, 552205, 552206, 552207,
	552208, 552209, 552210, 552211, 552212, 552213, 552214, 552215, 552216, 552217, 552218,
	552220, 552222, 552224, 552225, 552230, 552239, 552240, 552241, 552242, 552243, 552246,
	552247, 552248, 552249, 552250, 552251, 552252, 552253, 552254, 552255, 552256, 552257,
	552258, 552259, 552260, 552261, 552262, 552263, 552264, 552265, 552266, 552267, 552268,
60	552269, 552270, 552271, 552279, 552285, 552288, 552293, 552294, 552295, 552296, 552297,

552300, 552301, 552302, 552303, 552304, 552305, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310,
552312, 552313, 552314, 552315, 552316, 552317, 552318, 552319, 552320, 552321, 552322,
552323, 552325, 552326, 552330, 552331, 552332, 552333, 552337, 552338, 552339, 552340,
552341, 552342, 552343, 552344, 552345, 552347, 552348, 552349, 552350, 552351, 552352,
5 552354, 552355, 552356, 552357, 552358, 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364,
552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552370, 552371, 552372, 552373, 552374, 552375,
552376, 552377, 552378, 552379, 552380, 552385, 552386, 552390, 552391, 552393, 552394,
552395, 552396, 552397, 552398, 552399, 552400, 552401, 552402, 552403, 552408, 552409,
10 552410, 552411, 552412, 552413, 552414, 552415, 552416, 552417, 552418, 552419, 552420,
552421, 552422, 552423, 552424, 552425, 552428, 552430, 552431, 552432, 552433, 552440,
552442, 552443, 552444, 552445, 552446, 552447, 552448, 552449, 552450, 552452, 552453,
552455, 552456, 552458, 552459, 552464, 552465, 552466, 552467, 552468, 552469, 552470,
552471, 552472, 552473, 552474, 552475, 552476, 552477, 552478, 552479, 552480, 552481,
552482, 552484, 552485, 552486, 552487, 552488, 552490, 552491, 552493, 552497, 552499,
15 552500, 552501, 552502, 552503, 552504, 552505, 552506, 552508, 552509, 552510, 552511,
552512, 552513, 552514, 552515, 552516, 552517, 552520, 552521, 552522, 552523, 552525,
552526, 552527, 552528, 552529, 552530, 552531, 552532, 552533, 552534, 552535, 552538,
552539, 552540, 552541, 552542, 552544, 552547, 552548, 552553, 552554, 552555, 552557,
552558, 552559, 552561, 552562, 552565, 552566, 552567, 552568, 552569, 552570, 552571,
20 552572, 552576, 552577, 552578, 552579, 552580, 552581, 552582, 552583, 552584, 552585,
552586, 552587, 552588, 552589, 552590, 552591, 552592, 552594, 552595, 552596, 552597,
552598, 552600, 552606, 552608, 552787, 552788, 552789, 552790, 552791, 552794, 552795,
552796, 552797, 552798, 552799, 552800, 552801, 552802, 552803, 552804, 552805, 552806,
552807, 552808, 552809, 552810, 552811, 552812, 552813, 552814, 552815, 552816, 552817,
25 552818, 552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552825, 552826, 552827, 552828,
552829, 552830, 552831, 552832, 552833, 552834, 552835, 552836, 552837, 552838, 552839,
552840, 552841, 552842, 552843, 552844, 552845, 552846, 552847, 552848, 552849, 552850,
552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861,
552862, 552863, 552864, 552865, 552866, 552868, 552870, 552871, 552872, 552876, 552889,
30 552890, 552891, 552892, 552893, 552894, 552895, 552896, 552898, 552899, 552901, 552902,
552903, 552904, 552905, 552907, 552908, 552909, 552910, 552911, 552912, 552913, 552914,
552915, 552916, 552917, 552918, 552919, 552922, 552923, 552925, 552926, 552927, 552928,
552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937, 552938, 552939,
552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552947, 552948, 552950, 552951,
35 552953, 552954, 552955, 552956, 552957, 552958, 552959, 552960, 552961, 552965, 552966,
552969, 552970, 552971, 552972, 552973, 552974, 552975, 552976, 552977, 552979, 552980,
552981, 552982, 552983, 552984, 552987, 552988, 552989, 552990, 552991, 552992, 552993,
552994, 552995, 552996, 552997, 552998, 552999, 553000, 553001, 553002, 553003, 553004,
553005, 553006, 553007, 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 553014, 553015, 553016,
40 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125,
577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136,
582665 и 582666.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди
направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 50%
45 інгібування мРНК HBV, SEQ ID NO: 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24,
25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 74,
83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 96, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 106, 108, 109, 111, 112, 115, 117, 121,
122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150,
151, 153, 155, 157, 159, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179,
50 180, 181, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 201, 203, 206, 207, 208, 209,
210, 211, 212, 213, 215, 217, 218, 220, 221, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234,
235, 236, 237, 240, 241, 242, 243, 244, 250, 283, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331,
332, 333, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 350, 351, 353, 355, 357, 358,
359, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380,
55 381, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 399, 400, 401, 402, 403,
404, 405, 406, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425,
426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445,
446, 447, 448, 449, 450, 451, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467,
468, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490,
60 491, 492, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 508, 509, 510, 511, 512, 513,

514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 539, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 564, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 582, 583, 585, 586, 588, 589, 590, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 754, 755, 756, 757, 759, 760, 768, 769, 773, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 876, 877, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 903, 904, 905, 906, 909, 910, 933, 934, 949, 951, 955, 962, 964, 998, 1002, 1013, 1052, 1267, 1271, 1272, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1375 і 1376.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 60% інгібування мРНК HBV, ISIS ID: 510090, 510100, 510102, 505330, 509928, 510104, 509929, 524504, 524506, 524507, 524508, 524509, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524519, 524520, 524521, 524523, 524525, 524526, 524527, 524528, 524529, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524543, 524546, 524547, 524549, 524550, 524552, 524553, 524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 524560, 524561, 524562, 524563, 524564, 524565, 524568, 524569, 524570, 524571, 524572, 524573, 524574, 524575, 524576, 524577, 524578, 524579, 524580, 524581, 524582, 524585, 524586, 524587, 524588, 524589, 524590, 524591, 524593, 524594, 524595, 524598, 524599, 524600, 524602, 524603, 524604, 524605, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524615, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524622, 524623, 524625, 524627, 524629, 524632, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524638, 524639, 524640, 524641, 524642, 524643, 524644, 524646, 524647, 524648, 524649, 524650, 524651, 524654, 524656, 524657, 524658, 524659, 524661, 524662, 524663, 524664, 524665, 524666, 524667, 524668, 524669, 524670, 524673, 524675, 524676, 524678, 524679, 524680, 524683, 524684, 524685, 524686, 524687, 524688, 524689, 524690, 524691, 524692, 524694, 524695, 524696, 524697, 524698, 524699, 524700, 524701, 524702, 524703, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524710, 524713, 524714, 524715, 524716, 524717, 524718, 524719, 524721, 524722, 524724, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524732, 524733, 524734, 524735, 524736, 524737, 524738, 524739, 524741, 524742, 524743, 524744, 524746, 524747, 524748, 524749, 524750, 524751, 524752, 524753, 524754, 524755, 524756, 524757, 524758, 524759, 524760, 524761, 524762, 524763, 524764, 524765, 524766, 524767, 524768, 524769, 524770, 524771, 524772, 524773, 524774, 524775, 524776, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524782, 524783, 524784, 524785, 524787, 524788, 524789, 524790, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524799, 524800, 524801, 524802, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524812, 524813, 524814, 524815, 524816, 524817, 524818, 524819, 524820, 524821, 524822, 524823, 524824, 524825, 524826, 524827, 524828, 524829, 524830, 524632, 524833, 524842, 524843, 524844, 524845, 524847, 524856, 524866, 524867, 524868, 524869, 524870, 524871, 524872, 524873, 524876, 524878, 524879, 524880, 524881, 524882, 524883, 524884, 524885, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524892, 524893, 524894, 524895, 524896, 524897, 524898, 524899, 524900, 524901, 524902, 524903, 524904, 524905, 524906, 524907, 524908, 524909, 524910, 524911, 524912, 524913, 524914, 524915, 524916, 524921, 524922, 524923, 524924, 524925, 524926, 524928, 524929, 524930, 524931, 524932, 524933, 524936, 524937, 524938, 524939, 524940, 524941, 524942, 524944, 524946, 524947, 524948, 524949, 524950, 524952, 524953, 524954, 524955, 524961, 524977, 524978, 524979, 524980, 524981, 524982, 524983, 524984, 524985,

	524986, 524987, 524988, 524991, 524992, 524993, 524994, 525037, 525052, 551909, 551911, 551919, 551920, 551921, 551922, 551924, 551925, 551926, 551927, 551928, 551932, 551933, 551934, 551935, 551936, 551941, 551943, 551944, 551948, 551949, 551950, 551951, 551952, 551953, 551954, 551955, 551956, 551957, 551958, 551959, 551960, 551962, 551963, 551965,
5	551966, 551967, 551968, 551973, 551975, 551979, 551981, 551982, 551983, 551984, 551985, 551986, 551987, 551989, 551990, 551992, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552001, 552002, 552003, 552005, 552006, 552007, 552009, 552010, 552012, 552013, 552014, 552015, 552016, 552017, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034,
10	552035, 552036, 552038, 552039, 552041, 552042, 552044, 552045, 552046, 552047, 552048, 552049, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552068, 552069, 552070, 552071, 552073, 552074, 552075, 552076, 552077, 552078, 552079, 552080, 552081, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095,
15	552096, 552097, 552098, 552099, 552100, 552101, 552102, 552114, 552115, 552116, 552117, 552118, 552119, 552123, 552124, 552125, 552126, 552127, 552128, 552129, 552131, 552132, 552133, 552134, 552135, 552136, 552138, 552139, 552140, 552141, 552143, 552144, 552145, 552146, 552147, 552148, 552149, 552150, 552151, 552152, 552153, 552155, 552158, 552159, 552160, 552162, 552163, 552168, 552169, 552170, 552171, 552176, 552178, 552179, 552180,
20	552182, 552183, 552185, 552187, 552188, 552191, 552192, 552193, 552194, 552195, 552196, 552197, 552198, 552199, 552200, 552201, 552202, 552203, 552204, 552205, 552206, 552207, 552208, 552209, 552210, 552211, 552212, 552213, 552214, 552215, 552216, 552222, 552224, 552225, 552239, 552240, 552242, 552246, 552247, 552248, 552252, 552253, 552254, 552255, 552256, 552257, 552258, 552259, 552261, 552263, 552265, 552266, 552268, 552285, 552293,
25	552294, 552295, 552296, 552301, 552302, 552303, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552313, 552314, 552315, 552316, 552317, 552318, 552320, 552321, 552322, 552323, 552325, 552326, 552331, 552332, 552337, 552338, 552339, 552340, 552343, 552345, 552347, 552348, 552349, 552351, 552354, 552355, 552356, 552358, 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552370, 552371, 552372, 552373,
30	552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552396, 552397, 552398, 552403, 552408, 552409, 552410, 552411, 552412, 552414, 552416, 552418, 552419, 552420, 552421, 552422, 552423, 552424, 552431, 552442, 552445, 552449, 552455, 552456, 552459, 552464, 552465, 552466, 552467, 552469, 552472, 552473, 552474, 552475, 552477, 552478, 552479, 552480, 552484, 552487, 552497, 552508, 552509, 552511, 552512, 552515, 552516, 552520, 552521,
35	552522, 552523, 552526, 552527, 552528, 552529, 552530, 552531, 552534, 552540, 552541, 552542, 552559, 552567, 552568, 552569, 552570, 552572, 552576, 552577, 552578, 552579, 552582, 552583, 552584, 552585, 552586, 552587, 552588, 552590, 552595, 552596, 552597, 552788, 552789, 552790, 552791, 552796, 552800, 552801, 552803, 552804, 552805, 552806, 552807, 552808, 552809, 552811, 552812, 552813, 552814, 552815, 552816, 552817, 552818,
40	552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552826, 552827, 552828, 552829, 552830, 552831, 552832, 552833, 552834, 552835, 552836, 552837, 552838, 552839, 552841, 552842, 552843, 552844, 552845, 552846, 552847, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552862, 552863, 552864, 552865, 552866, 552872, 552891, 552892, 552893, 552894, 552902, 552903, 552904, 552905,
45	552907, 552908, 552909, 552910, 552911, 552912, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552922, 552923, 552925, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937, 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552951, 552955, 552956, 552957, 552958, 552960, 552961, 552966, 552969, 552971, 552972, 552973, 552974, 552975, 552976, 552977, 552979, 552980, 552981, 552982,
50	552983, 552984, 552988, 552989, 552990, 552991, 552992, 552993, 552994, 552995, 552996, 552998, 552999, 553000, 553001, 553002, 553003, 553004, 553005, 553006, 553007, 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 553016, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136 і 582666.
55	У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 60% інгібування мРНК HBV, SEQ ID NO: 7, 9, 10, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 96, 98, 100, 102, 103, 112, 115, 117, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 145,
60	147, 149, 150, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 166, 167, 168, 172, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181,

186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 198, 199, 201, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 218, 220, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 240, 243, 321, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 350, 351, 357, 358, 359, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 370, 371, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 395, 396, 397, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 429, 430, 431, 433, 435, 436, 437, 438, 439, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 453, 456, 457, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 503, 504, 505, 508, 509, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 535, 537, 539, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 564, 566, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 583, 585, 586, 588, 589, 590, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 632, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 652, 653, 654, 655, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 741, 742, 744, 745, 754, 755, 756, 757, 759, 768, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 787, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 856, 858, 859, 860, 861, 862, 864, 865, 866, 867, 873, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 903, 904, 905, 906, 949, 964, 1271, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372 і 1376.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 70% інгібування мРНК HBV, ISIS ID: 510100, 505330, 509928, 509929, 509930, 510106, 509931, 510116, 510119, 510120, 510121, 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 146779, 505317, 146821, 505318, 505319, 505323, 505325, 505326, 505327, 509957, 505330, 505332, 505335, 509974, 505338, 505339, 509975, 505342, 509981, 505345, 505346, 505347, 505348, 146786, 505357, 505358, 505359, 505363, 524410, 524413, 524414, 524415, 524416, 524418, 524419, 524420, 524421, 524424, 524425, 524426, 524428, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524446, 524447, 524448, 524452, 524453, 524457, 524459, 524460, 524461, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524472, 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524485, 524487, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524499, 524500, 524502, 524503, 524507, 524508, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524520, 524525, 524526, 524528, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524547, 524549, 524552, 524553, 524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 524560, 524561, 524563, 524564, 524565, 524568, 524569, 524570, 524571, 524572, 524573, 524574, 524575, 524577, 524578, 524579, 524580, 524582, 524586, 524587, 524590, 524591, 524594, 524595, 524598, 524600, 524602, 524603, 524604, 524605, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524615, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524629, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524638, 524641, 524642, 524643, 524644, 524646, 524647, 524648, 524649, 524650, 524651, 524656, 524657, 524659, 524661, 524662, 524663, 524664, 524665, 524666, 524667, 524668, 524669, 524670, 524678, 524679, 524680, 524685, 524686, 524687, 524688, 524689, 524690, 524691, 524692, 524695, 524696, 524698, 524699, 524700, 524701, 524702, 524703, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524713, 524714, 524715, 524716, 524717, 524718, 524721, 524722, 524724, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524732, 524733, 524734, 524735, 524736, 524737, 524738, 524739, 524741, 524742, 524743, 524746, 524747, 524748, 524749, 524750, 524751, 524752, 524754, 524755, 524756, 524758, 524760, 524761, 524762, 524763, 524764, 524765, 524766, 524767, 524768, 524769, 524771, 524773, 524775, 524776, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524782, 524783, 524784, 524785, 524787, 524788, 524789, 524790, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524799, 524800, 524801, 524802, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810,

524811, 524812, 524813, 524814, 524815, 524816, 524817, 524818, 524819, 524821, 524822, 524823, 524824, 524825, 524826, 524827, 524828, 524829, 524830, 524833, 524842, 524843, 524844, 524845, 524856, 524866, 524867, 524868, 524869, 524870, 524871, 524873, 524879, 524880, 524881, 524882, 524883, 524884, 524885, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524892, 524893, 524894, 524895, 524896, 524897, 524898, 524899, 524900, 524902, 524903, 524905, 524906, 524907, 524908, 524909, 524910, 524911, 524912, 524913, 524914, 524915, 524916, 524921, 524922, 524930, 524931, 524932, 524937, 524940, 524942, 524948, 524980, 524981, 524982, 524983, 524984, 524985, 524986, 524987, 524988, 551919, 551921, 551922, 551924, 551925, 551926, 551933, 551941, 551950, 551951, 551952, 551953, 551955, 551956, 551957, 551958, 551966, 551983, 551984, 551985, 551986, 551987, 551989, 551990, 551992, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552005, 552006, 552009, 552012, 552013, 552014, 552015, 552017, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552038, 552039, 552041, 552044, 552046, 552047, 552049, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552068, 552069, 552070, 552071, 552073, 552074, 552075, 552076, 552077, 552078, 552079, 552080, 552081, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552099, 552100, 552101, 552115, 552117, 552123, 552125, 552127, 552128, 552129, 552132, 552133, 552138, 552139, 552140, 552141, 552143, 552144, 552145, 552146, 552147, 552148, 552149, 552150, 552151, 552152, 552158, 552159, 552160, 552163, 552168, 552179, 552187, 552188, 552192, 552193, 552195, 552199, 552200, 552201, 552202, 552203, 552204, 552205, 552206, 552207, 552208, 552210, 552211, 552213, 552214, 552222, 552246, 552247, 552248, 552253, 552254, 552255, 552258, 552294, 552301, 552302, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552314, 552315, 552317, 552318, 552321, 552322, 552323, 552325, 552332, 552337, 552339, 552347, 552348, 552349, 552354, 552355, 552358, 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552371, 552373, 552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552403, 552408, 552409, 552411, 552418, 552419, 552420, 552424, 552442, 552464, 552465, 552466, 552467, 552472, 552474, 552475, 552477, 552478, 552521, 552522, 552523, 552527, 552528, 552529, 552530, 552534, 552567, 552578, 552579, 552584, 552586, 552587, 552588, 552590, 552789, 552803, 552804, 552805, 552808, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552828, 552829, 552830, 552833, 552834, 552835, 552842, 552843, 552844, 552846, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552863, 552864, 552865, 552872, 552894, 552903, 552904, 552907, 552909, 552910, 552911, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552922, 552923, 552925, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937, 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552957, 552961, 552966, 552969, 552971, 552972, 552974, 552976, 552979, 552980, 552981, 552983, 552984, 552988, 552989, 552990, 552991, 552995, 552996, 552998, 552999, 553001, 553002, 553003, 553004, 553006, 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136 і 582666.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 70% інгібування мРНК HBV, SEQ ID NO: 12, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 83, 89, 92, 96, 98, 100, 103, 112, 123, 125, 126, 127, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 166, 167, 168, 174, 176, 177, 178, 179, 181, 186, 187, 188, 190, 198, 201, 207, 209, 210, 211, 212, 213, 224, 225, 226, 227, 232, 234, 240, 321, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 335, 336, 337, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 357, 358, 359, 363, 364, 368, 370, 371, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 395, 397, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 409, 410, 412, 413, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 430, 435, 436, 438, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 457, 459, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 487, 488, 489, 490, 492, 496, 497, 500, 501, 504, 505, 508, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 539, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 566, 567, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 588, 589, 590, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 605, 606, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 631, 632, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 652, 653, 654, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 665, 666, 667, 669, 671, 672, 673,

674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 682, 684, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 741, 742, 745, 754, 755, 756, 757, 768, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 784, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 833, 834, 842, 843, 844, 849, 852, 854, 860, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1320, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349 и 1350, 1367, 1368, 1369, 1370, 1372 і 1376.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 80% інгібування мРНК HBV, ISIS ID: 510100, 509931, 510116, 505317, 505319, 505323, 505326, 505327, 505330, 505339, 505346, 505347, 505358, 509934, 146786, 524414, 524415, 524416, 524418, 524419, 524425, 524426, 524431, 524432, 524434, 524446, 524447, 524452, 524459, 524460, 524466, 524469, 524475, 524477, 524478, 524479, 524482, 524485, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524499, 524502, 524503, 524507, 524510, 524511, 524512, 524520, 524525, 524528, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524540, 524541, 524547, 524552, 524553, 524556, 524561, 524564, 524565, 524568, 524570, 524571, 524572, 524573, 524578, 524580, 524586, 524590, 524591, 524594, 524595, 524602, 524604, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524641, 524643, 524644, 524646, 524649, 524650, 524651, 524657, 524662, 524664, 524667, 524670, 524678, 524679, 524680, 524686, 524688, 524690, 524691, 524692, 524695, 524698, 524699, 524701, 524702, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524713, 524715, 524716, 524717, 524718, 524721, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524733, 524734, 524735, 524737, 524739, 524741, 524742, 524743, 524747, 524748, 524749, 524751, 524752, 524754, 524758, 524760, 524762, 524763, 524764, 524767, 524768, 524769, 524771, 524773, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524783, 524784, 524788, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524813, 524816, 524819, 524822, 524823, 524824, 524827, 524828, 524829, 524833, 524842, 524844, 524880, 524881, 524882, 524884, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524893, 524907, 524908, 524980, 524986, 524987, 551921, 551924, 551925, 551953, 551956, 551957, 551984, 551986, 551987, 551989, 551990, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552005, 552006, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552039, 552044, 552046, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552073, 552077, 552078, 552079, 552080, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552138, 552139, 552145, 552146, 552147, 552149, 552192, 552193, 552199, 552200, 552201, 552207, 552246, 552247, 552253, 552301, 552307, 552308, 552310, 552317, 552347, 552348, 552354, 552355, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552371, 552375, 552464, 552465, 552521, 552808, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552822, 552824, 552834, 552844, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552916, 552922, 552923, 552925, 552930, 552931, 552932, 552933, 552936, 552937, 552938, 552939, 552942, 552943, 552944, 552980, 552988, 552989, 552996, 552998, 553002, 553003, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136 і 582666.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 80% інгібування мРНК HBV, SEQ ID NO: 17, 20, 22, 24, 26, 28, 39, 40, 50, 51, 83, 89, 103, 123, 126, 127, 136, 137, 143, 147, 149, 168, 176, 177, 178, 179, 187, 188, 210, 211, 212, 224, 225, 226, 227, 232, 325, 326, 327, 329, 330, 336, 337, 342, 343, 345, 357, 358, 363, 370, 371, 376, 379, 387, 388, 389, 392, 395, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 409, 412, 413, 417, 420, 421, 422, 430, 435, 438, 442, 443, 444, 445, 446, 450, 451, 457, 462, 463, 466, 474, 475, 478, 480, 481, 482, 483, 488, 490, 496, 500, 501, 504, 505, 512, 514, 516, 517, 520, 521, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 543, 544, 545, 546, 547, 551, 553, 554, 555, 559, 560, 561, 567, 572, 574, 577, 580, 588, 589, 590, 596, 598, 600, 601, 602, 605, 608, 609, 611, 612, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 623, 625, 626, 627, 628, 631, 636,

637, 638, 639, 640, 641, 643, 644, 645, 646, 648, 650, 652, 653, 654, 658, 659, 660, 662, 663, 665, 669, 671, 673, 674, 675, 678, 679, 680, 682, 684, 688, 689, 690, 691, 692, 694, 695, 699, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 725, 728, 731, 734, 735, 736, 740, 741, 745, 756, 791, 792, 793, 795, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 804, 805, 806, 807, 819, 820, 892, 898, 899, 1292, 1293, 1295, 1296, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1310, 1312, 1316, 1322, 1324, 1325, 1326, 1327, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1338, 1339, 1340, 1341, 1344, 1345, 1349, 1350, 1368, 1372 і 1376.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 90% інгібування мРНК HBV, ISIS ID: 524414, 524415, 524432, 524460, 524466, 524469, 524475, 524477, 524493, 524512, 524535, 524540, 524552, 524561, 524572, 524617, 524619, 524634, 524641, 524644, 524657, 524667, 524691, 524698, 524699, 524701, 524706, 524707, 524709, 524713, 524715, 524716, 524718, 524721, 524726, 524729, 524730, 524731, 524733, 524734, 524735, 524739, 524743, 524754, 524763, 524764, 524767, 524771, 524780, 524781, 524784, 524788, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524822, 524827, 524842, 551986, 551987, 551989, 552005, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552025, 552046, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552057, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552092, 552093, 552096, 552097, 552307, 552317, 552355, 552361, 552362, 552363, 552817, 552851, 552922, 552923, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577130, 577131, 577132, 577134, 577135, 577136 і 582666.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 90% інгібування мРНК HBV, SEQ ID NO: 17, 24, 50, 51, 137, 143, 147, 176, 211, 212, 224, 226, 227, 325, 326, 343, 371, 376, 379, 403, 422, 445, 450, 462, 482, 527, 529, 544, 551, 554, 567, 577, 601, 608, 609, 611, 616, 617, 619, 623, 625, 626, 628, 631, 636, 639, 640, 641, 643, 644, 645, 646, 650, 654, 665, 674, 675, 678, 682, 691, 692, 695, 699, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 735, 801, 804, 805, 807, 1296, 1302, 1303, 1304, 1312, 1325, 1326, 1332, 1334, 1340, 1345, 1349 і 1376.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 95% інгібування мРНК HBV, ISIS ID: 524619, 524634, 524641, 505339, 524698, 524709, 524718, 524731, 524734, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 505346, 146785, 524807, 505347, 524808, 524809, 524810, 524811, 146786, 525101, 525102, 525103, 525107, 525108, 525109, 525110, 525111, 525112, 525113, 525114, 525115, 525116, 525117, 525118, 525119, 525120, 552018, 552050, 552019, 552051, 552020, 552052, 551987, 552021, 552053, 552005, 552022, 552054, 551989, 552023, 552055, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552361, 552317, 566831, 577123, 577124, 566830, 566828, 566829, 577127, 577135, 577132, 577136, 566832 і 577122.

У деяких варіантах реалізації, наступні антисмислові сполуки або олігонуклеотиди направлені на визначену область нуклеїнової кислоти HBV і викликають, щонайменше, 95% інгібування мРНК HBV, SEQ ID NO: 17, 50, 137, 143, 187, 210, 212, 224, 529, 544, 551, 608, 619, 628, 641, 645, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 1014, 1015, 1016, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1236, 1302, 1312, 1334, 1340, 1345, 1349.

У деяких варіантах реалізації представлені способи лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у тварини, що включають введення тварині, яка потребує цього, сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиція містить модифікований олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів і що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376 і 1379.

У деяких варіантах реалізації представлені способи лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у тварини, що включають введення тварині, яка потребує цього, сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиція містить модифікований олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів і що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161,

167, 168, 176, 177- 179, 181, 188, 190- 192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375, 1376 і 1379, причому, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида включає, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий цукор і утруднений етиловий (сEt) цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп із 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегменту геп, кожен незалежно має 2, 3 або 4 нуклеозида з модифікованим цукром.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження експресії HBV у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки 10-30 зв'язаних нуклеозидів, направлений на HBV і такий, що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376 і 1379.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження експресії HBV у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки 10-30 зв'язаних нуклеозидів, направлений на HBV і такий, що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177- 179, 181, 188, 190- 192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364- 1372, 1375 і 1376, причому, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида включає, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий цукор і утруднений етиловий (сEt) цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 9 або 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4 або 5 нуклеозидів з 1 модифікованим цукром.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб запобігання, покращення або лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки 10-30 зв'язаних нуклеозидів, направлений на HBV і такий, що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177- 179, 181, 188, 190- 192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364- 1372, 1375 і 1376, причому, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида включає, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий цукор і утруднений етиловий (сEt) цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 9 або 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегменти геп, кожен незалежно має 2, 3, 4 або 5 нуклеозидів з модифікованим цукром.

У деяких варіантах реалізації представлені способи лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у тварини, що включають введення тварині, яка потребує цього, сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів і що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 або 804-1272.

У деяких варіантах реалізації представлені способи лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у тварини, що включають введення тварині, яка потребує цього, сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид, що складається з 10-30 зв'язаних нуклеозидів і що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 6-14, 17-32, 34- 38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538, причому, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида включає, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий цукор.

У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 14 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований

кожен незалежно має 1-5, 2-4 або 3-4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 18 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегменти геп, кожен незалежно має 1-5, 3-5 або 4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 20 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 нуклеозидів з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 20 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5 або 5 нуклеозидів з модифікованим цукром.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб запобігання, покращення або лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеозидів, націлений на HBV. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки 10-30

зв'язаних нуклеозидів, направлений на HBV і такий, що має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 5-310, 321-802, 804-1272 або 1288-1350, причому, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида містить, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якій з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 5-310, 321-802 або 804-1272. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має послідовність нуклеоснов, що включає, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 або 804-1272. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має послідовність нуклеоснов, що містить, щонайменше, 10 суміжних нуклеоснов будь-якої з послідовностей нуклеоснов SEQ ID NO: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538, причому, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида містить, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 14 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегменти геп, кожен незалежно має 1-3 або 2 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 9 або 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4 або 5 нуклеозидів з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 2-4 або 3 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 17 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 9 або 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеозидів з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 17 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 2-4 або 3-4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 18 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 3-5 або 4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 20 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 нуклеозидів з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 20 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5 або 5 нуклеозидів з модифікованим

цукром.

Приклади HBV-пов'язаних захворювань, розладів або станів включають, але не обмежуючись цим, хронічну інфекцію HBV, жовтяницю, рак печінки, запалення печінки, фіброз печінки, цироз печінки, печінкову недостатність, дифузне гепатоцелюлярне запальне захворювання, гемофагоцитарний синдром, серозний гепатит, віремію HBV і стани, що мають симптоми, які можуть включати будь-який або всі з наступних: хворобу, схожу на грип, слабкість, болі, головний біль, жар, втрату апетиту, діарею, нудоту і блювоту, біль в області печінки, стул земляного або сірого кольору, свербіж по всьому тілу і сечу темного кольору, у поєднанні з позитивним тестом на присутність вірусу гепатиту В, вірусного антигена гепатиту В або позитивним тестом на присутність антитіла, специфічного до вірусного антигена гепатиту В.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження експресії мРНК HBV у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеозидів, націлений на HBV. У деяких варіантах реалізації зниження експресії мРНК HBV у тварини запобігає, покращує або лікує HBV-пов'язане захворювання, розлад або стан. У деяких варіантах реалізації зниження експресії мРНК HBV у тварини запобігає, покращує або лікує захворювання печінки. У деяких варіантах реалізації експресія мРНК HBV знижується, щонайменше, на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% або 100%.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження рівня білка HBV у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеозидів, націлений на HBV. У деяких варіантах реалізації зниження рівня білка HBV у тварини запобігає, покращує або лікує HBV- пов'язане захворювання, розлад або стан. У деяких варіантах реалізації зниження рівня білка HBV у тварини запобігає, покращує або лікує захворювання печінки. У деяких варіантах реалізації рівень білка HBV знижується, щонайменше, на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% або 100%.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження рівня ДНК HBV у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеозидів, націлений на HBV. У деяких варіантах реалізації зниження рівня ДНК HBV у тварини запобігає, покращує або лікує HBV- пов'язане захворювання, розлад або стан. У деяких варіантах реалізації ссавцем може бути людина, а вірусом гепатиту В може бути вірус гепатиту В людини. Конкретніше, вірус гепатиту В людину може бути будь-яким з людських географічних генотипів: А (Північно- західна Європа, Північна Америка, Центральна Америка); В (Індонезія, Китай, В'єтнам); С (Східна Азія, Корея, Китай, Японія, Полінезія, В'єтнам); D (Середземноморський регіон, Близький схід, Індія); Е (Африка); F (корінні американці, Полінезія); G (Сполучені Штати, Франція); або H (Центральна Америка). У деяких варіантах реалізації зниження рівня ДНК HBV у тварини запобігає, покращує або лікує захворювання печінки. У деяких варіантах реалізації рівень ДНК HBV знижується, щонайменше, на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% або 100%.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження рівня антигена HBV у тварини, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеозидів, націлений на HBV. У деяких варіантах реалізації антиген є HBsAG або HBeAG. У деяких варіантах реалізації зниження рівня антигена HBV у тварини запобігає, покращує або лікує HBV-пов'язане захворювання, розлад або стан. У деяких варіантах реалізації зниження рівня антигена HBV у тварини запобігає, покращує або лікує захворювання печінки. У деяких варіантах реалізації рівень антигена HBV знижується, щонайменше, на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% або 100%.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження рівня ДНК HBV і антигена HBV у тварини, інфікованої вірусом гепатиту В, що включає введення цій тварині сполуки або композиції, описаної в даному документі. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеозидів, націлений на HBV. У деяких варіантах реалізації антиген є HBsAG або HBeAG. У деяких варіантах реалізації кількість антигена HBV може бути знижена достатньо для сероконверсії, яку визначають як відсутність HBeAg у сироватці плюс присутність HBeAb у сироватці, у разі

моніторингу HBeAg як визначника сероконверсії, або яку визначають як відсутність HBsAg у сироватці, у разі моніторингу HBsAg як визначника сероконверсії, за результатами визначення доступних на даний час меж виявлення комерційних систем імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA).

5 У деяких варіантах реалізації представлений спосіб лікування тварини з HBV- пов'язаним захворюванням, розладом або станом, що включає: а) ідентифікацію вказаної тварини з HBV- пов'язаним захворюванням, розладом або станом, і b) введення вказаній тварині терапевтично ефективною кількості сполуки або композиції, що містить модифікований олігонуклеотид, що складається з 14-20 зв'язаних нуклеозидів і що має послідовність нуклеоснов, щонайменше, на 10 90% комплементарну будь-якій з послідовностей SEQ ID NO: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363, за результатами виміру цілісності вказаного модифікованого олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації терапевтично ефективна кількість сполуки або композиції, введена тварині, лікує або зменшує HBV-пов'язане захворювання, розлад або стан, або його симптом, у тварини. 15 У деяких варіантах реалізації HBV-пов'язане захворюванням, розладом або станом є захворюванням печінки. У деяких варіантах реалізації, пов'язане захворювання, розлад або стан є хронічною інфекцією HBV, жовтяницею, раком печінки, запаленням печінки, фіброзом печінки, цирозом печінки, печінковою недостатністю, дифузним гепатоцелюлярним запальним захворюванням, гемофагоцитарним синдромом, серозним гепатитом, віремією HBV або 20 захворюванням печінки, пов'язаним з трансплантацією.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб лікування тварини з HBV- пов'язаним захворюванням, розладом або станом, що включає: а) ідентифікацію вказаної тварини з HBV- пов'язаним захворюванням, розладом або станом, і b) введення вказаній тварині терапевтично ефективною кількості сполуки або композиції, що містить модифікований олігонуклеотид, що складається з 14-20 зв'язаних нуклеозидів і що має послідовність нуклеоснов, щонайменше, на 25 90% комплементарну послідовності SEQ ID NO: 1, за результатами виміру цілісності вказаного модифікованого олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації терапевтично ефективна кількість сполуки або композиції, введеної тварині, лікує або зменшує HBV-пов'язане захворювання, розлад або стан, або його симптом, у тварини. У деяких варіантах реалізації 30 HBV-пов'язаним захворюванням, розладом або станом є захворюванням печінки. У деяких варіантах реалізації, пов'язане захворювання, розлад або стан є хронічною інфекцією HBV, жовтяницею, раком печінки, запаленням печінки, фіброзом печінки, цирозом печінки, печінковою недостатністю, дифузним гепатоцелюлярним запальним захворюванням, гемофагоцитарним синдромом, серозним гепатитом, віремією HBV або захворюванням печінки, пов'язаним з 35 трансплантацією.

У деяких варіантах реалізації HBV має послідовність, представлену далі під номером доступу GenBank U95551.1 (включена в цей документ як SEQ ID NO: 1) або будь-який її варіант або фрагмент. У деяких варіантах реалізації HBV має усічені частини людської послідовності, як 40 представлено далі у SEQ ID NO: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 і 1363.

У деяких варіантах реалізації тварина є людиною.

У деяких варіантах реалізації сполуки або композиції розроблені як перший засіб. У деяких варіантах реалізації способи включають введення першого засобу і одного або декількох других засобів. У деяких варіантах реалізації способи включають введення першого засобу і одного 45 або декількох других засобів. У деяких варіантах реалізації перший засіб і один або декілька других засобів вводять спільно. У деяких варіантах реалізації перший засіб і один або декілька других засобів вводять спільно послідовно або паралельно.

У деяких варіантах реалізації один або декілька других засобів також є сполукою або композицією, описаною в даному документі. У деяких варіантах реалізації один або декілька 50 других засобів є відмінними від сполуки або композиції, описаної в даному документі. Приклади одного або декількох других засобів включають, але не обмежуючись цим, протизапальний засіб, засіб хіміотерапії або протиінфекційний засіб.

У інших родинних варіантах реалізації, додатковий терапевтичний засіб може бути агентом HBV, агентом HCV, засобом хіміотерапії, антибіотиком, анальгетиком, нестероїдним 55 протизапальним засобом (NSAID), протигрибковим засобом, антипаразитарним засобом, засобом проти нудоти, засобом проти діареї або імунопридушуючим засобом.

У деяких варіантах реалізації одне або декілька других агентів є агентом HBV. У деяких варіантах реалізації агент HBV може включати, але не обмежуючись цим, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-2a і інтерферон альфакон-1 (пегільований і не пегільований), рибавірин; 60 інгібітор реплікації РНК HBV; другий антисмисловий олігомер; терапевтичну вакцину HBV;

профілактичну вакцину HBV; ламівудин (ЗТС); ентекавір (ЕТV); тенофовір діізопроксил-фумарат (ТДФ); телбівудин (LdT); адефовір; або будь-яку терапію HBV антитілами (моноклональними або поліклональними).

У деяких варіантах реалізації один або декілька других агентів є агентом HCV. У деяких варіантах реалізації агент HBV може включати, але не обмежуючись цим, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-2a і інтерферон альфакон-1 (пегільований і не пегільований); рибавірин; інгібітор реплікації РНК HCV (наприклад, серії VP50406 виробництва ViroPharma); антисмисловий агент HCV; терапевтичну вакцину HCV; інгібітор протеази HCV; інгібітор гелікази HCV; або терапію HCV моноклональними або поліклональними антитілами.

У деяких варіантах реалізації один або декілька других засобів є протизапальним засобом (тобто терапією, що знижує запалення). У деяких варіантах реалізації терапія, що знижує запалення, може включати, але не обмежуючись цим, терапевтичну зміну образу життя, стероїд, NSAID або DMARD. Стероїд може бути кортикостероїдом. NSAID може бути аспірином, ацетамінофеном, ібупрофеном, напроксеном, інгібіторами COX, індометацином і тому подібними. DMARD може бути інгібітором TNF, інгібітором синтезу пурину, інгібітором кальциневрину, інгібітором синтезу піримідину, сульфасалазином, метотрексатом і тому подібними.

У деяких варіантах реалізації один або декілька других засобів є засобом хіміотерапії (тобто засобом лікування раку). Засоби хіміотерапії можуть включати, але не обмежуючись цим, даунорубіцин, дауноміцин, дактиноміцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, езорубіцин, блеоміцин, мафосфамід, іфосфамід, цитозин арабінозид, біс- хлоретилнітрозосечовину, бусульфан, мітоміцин С, актиноміцин D, мітраміцин, преднізон, гідроксипрогестерон, тестостерон, тамоксифен, дакарбазин, прокарбазин, гексаметилмеламін, пентаметилмеламін, мітоксантрон, амсакрин, хлорамбуцил, метилциклогексилнітрозосечовину, азотний іприт, мелфалан, циклофосфамід, 6- меркаптопурин, 6-тіогуанін, цитарабін (CA), 5-азацитидин, гідроксисечовину, дезоксикоформіцин, 4-гідроксипероксициклофосфорамід, 5-фторурацил (5-FU), 5- фтордезоксифторурацил (5-FUdR), метотрексат (MTX), колхіцин, таксол, вінкристин, вінбластин, етопозид, триметрексат, теніпозид, цисплатин, гемцитабін і діетилстильбестрол (DES).

У деяких варіантах реалізації один або декілька других агентів є протиінфекційним засобом. Приклади протимікробних засобів включають, але не обмежуючись цим, антибіотики, протигрибкові ліки і противірусні ліки.

У деяких варіантах реалізації, введення включає парентеральне введення.

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження кількості мРНК, ДНК, білка HBV і антигена HBV у ссавця, інфікованого вірусом гепатиту В, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, який потребує цього, для зниження інфекції вірусу гепатиту В і антигена гепатиту В, у порівнянні з кількістю мРНК, білка HBV і кількістю антигена HBV у ссавця до лікування. У деяких варіантах реалізації ссавцем може бути людина, а вірусом гепатиту В може бути вірус гепатиту В людини. Конкретніше, вірус гепатиту В людини може бути будь-яким з людських географічних генотипів: А (Північно-західна Європа, Північна Америка, Центральна Америка); В (Індонезія, Китай, В'єтнам); С (Східна Азія, Корея, Китай, Японія, Полінезія, В'єтнам); D (Середземноморський регіон, Близький схід, Індія); Е (Африка); F (корінні американці, Полінезія); G (Сполучені Штати, Франція); або Н (Центральна Америка).

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження кількості мРНК, ДНК, білка HBV та/або антигена HBV у ссавця, інфікованого вірусом гепатиту В, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, який потребує цього, для зниження інфекції вірусу гепатиту В і антигена гепатиту В, у порівнянні з кількістю мРНК, білка HBV і кількістю антигена HBV у ссавця до лікування, причому кількість мРНК знижується, щонайменше, на 70% у порівнянні з кількістю до введення модифікованого анисмислового олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження кількості мРНК, ДНК, білка HBV та/або антигена HBV у ссавця, інфікованого вірусом гепатиту В, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, який потребує цього, для зниження

інфекції вірусу гепатиту В і антигена гепатиту В, у порівнянні з кількістю мРНК, білка HBV і кількістю антигена HBV у ссавця до лікування, причому кількість мРНК знижується, щонайменше, на 80% в порівнянні з кількістю до введення модифікованого анисмислового олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження кількості мРНК, ДНК, білка HBV та/або антигена HBV у ссавця, інфікованого вірусом гепатиту В, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, який потребує цього, для зниження інфекції вірусу гепатиту В і антигена гепатиту В, у порівнянні з кількістю мРНК, білка HBV і кількістю антигена HBV у ссавця до лікування, причому кількість мРНК знижується, щонайменше, на 85% у порівнянні з кількістю до введення модифікованого анисмислового олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження кількості мРНК, ДНК, білка HBV та/або антигена HBV у ссавця, інфікованого вірусом гепатиту В, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, який потребує цього, для зниження інфекції вірусу гепатиту В і антигена гепатиту В, у порівнянні з кількістю мРНК, білка HBV і кількістю антигена HBV у ссавця до лікування, причому кількість мРНК знижується, щонайменше, на 90% у порівнянні з кількістю до введення модифікованого анисмислового олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації представлений спосіб зниження кількості мРНК, ДНК, білка HBV та/або антигена HBV у ссавця, інфікованого вірусом гепатиту В, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, який потребує цього, для зниження інфекції вірусу гепатиту В і антигена гепатиту В, у порівнянні з кількістю мРНК, білка HBV і кількістю антигена HBV у ссавця до лікування, причому кількість мРНК знижується, щонайменше, на 95% у порівнянні з кількістю до введення модифікованого анисмислового олігонуклеотида. У родинних способах антигеном HBV може бути HBsAg або може бути HBeAg, і конкретніше, кількість антигена HBV може бути істотно знижена для сероконверсії, яку визначають як відсутність HBeAg у сироватці плюс присутність HBeAb у сироватці, у разі моніторингу HBeAg як визначника сероконверсії, або яку визначають як відсутність HBsAg у сироватці, у разі моніторингу HBsAg як визначника сероконверсії, за результатами визначення доступних на даний час меж виявлення комерційних систем імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA).

У деяких варіантах реалізації представлений спосіб прискорення сероконверсії вірусу гепатиту В у ссавця, інфікованого HBV, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної вище, ссавцеві, інфікованому гепатитом В; моніторинг присутності HBeAg плюс HBeAb у зразку сироватки ссавця, або моніторинг присутності HBsAg у зразку сироватки ссавця, як відсутність HBeAg у сироватці плюс присутність HBeAb у зразку сироватки, у разі моніторингу HBeAg як визначника сероконверсії, або відсутність HBsAg у зразку сироватки, у разі моніторингу HBsAg як визначника сероконверсії, за результатами визначення доступних на даний час меж виявлення комерційних систем імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA), є показником сероконверсії у ссавця.

У деяких варіантах реалізації представлено застосування сполуки або композиції, описаної в даному документі, для запобігання, покращення або лікування захворювання печінки або його симптому у ссавця. У деяких варіантах реалізації, сполука або композиція містить модифікований олігонуклеотид завдовжки від 10 до 30 зв'язаних нуклеозидів, націлений на HBV. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має послідовність нуклеооснов, що включає, щонайменше, 10 суміжних нуклеооснов будь-якої з послідовностей нуклеооснов SEQ ID NO: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177- 179, 181, 188, 190- 192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364- 1372, 1375, 1376 і 1379.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції, описані в даному документі, є ефективними на підставі того, що вони мають значення *in vitro* IC₅₀ менше 250 нМ, менше 200 нМ, менше 150 нМ, менше 100 нМ, менше 90 нМ, менше 80 нМ, менше 70 нМ, менше 65 нМ, менше 60 нМ, менше 55 нМ, менше 50 нМ, менше 49 нМ, менше 47 нМ, менше 46 нМ, при доставці в клітини HepG2.2.1. У деяких варіантах реалізації, інгібування вимірюють за допомогою набору затравкових зондів RTS3370, описаного в даному документі.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції, описані в цьому документі, є ефективними на підставі того, що вони мають значення *in vitro* IC₅₀ менше 250 нМ, менше 200 нМ, менше 100 нМ, менше 90 нМ, менше 80 нМ, менше 70 нМ, менше 60 нМ, менше 50 нМ, менше 40 нМ, менше 35 нМ, менше 34 нМ, менше 33 нМ, менше 32 нМ, менше 31 нМ, при доставці в клітини HepG2.2.1. У деяких варіантах реалізації, інгібування вимірюють за допомогою набору затравкових зондів RTS3371, описаного в даному документі.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції, описані в цьому документі, є ефективними на підставі того, що вони мають значення *in vitro* IC50 менше 20 мкМ, менше 10 мкМ, менше 9,5 мкМ, менше 9,0 мкМ, менше 8,5 мкМ, менше 8,0 мкМ, менше 7,5 мкМ, менше 7,0 мкМ, менше 6,5 мкМ, менше 6,0 мкМ, менше 5,5 мкМ, менше 5,0 мкМ, менше 4,5 мкМ, менше 4,0 мкМ, менше 3,5 мкМ, менше 3,0 мкМ, менше 2,5 мкМ, при доставці в клітини HepG2.2.1, як описано в даному документі.

У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції, описані в даному документі, є високо переносимими, що демонструється тим, що вони збільшують, щонайменше, одне із значень ALT або AST не більше ніж у 4 рази, 3 рази або 2 рази в порівнянні з тваринами, обробленими сольовим розчином, або збільшують вагу печінки, селезінки або нирок не більше ніж на 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% або 2%. У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції, описані в даному документі, є високо переносимими, що демонструється тим, що вони не збільшують ALT або AST у порівнянні з тваринами, обробленими сольовим розчином. У деяких варіантах реалізації, сполуки або композиції, описані в даному документі, є високо переносимими, що демонструється тим, що вони не збільшують вагу печінки, селезінки або нирок у порівнянні з тваринами, обробленими сольовим розчином. У деяких варіантах реалізації, ці сполуки або композиції містять ISIS 146779, ISIS 146786, ISIS 505317, ISIS 505329, ISIS 505332, ISIS 505346, ISIS 505347, ISIS 505358, ISIS 509926, ISIS 509927, ISIS 509932, ISIS 509934, ISIS 509960, ISIS 509974, ISIS 510038, ISIS 510039, ISIS 510040, ISIS 510041, ISIS 510050, ISIS 509975, ISIS 510100, ISIS 510106 і ISIS 510116. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або композиції містять сполуки, що містять послідовність нуклеоснов будь-якої з послідовностей SEQ ID NO: 5-310, 321-802 або 804-1272. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або композиції містять сполуки, що містять послідовність нуклеоснов будь-якої з послідовностей SEQ ID NO: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 або 804-1272. У деяких варіантах реалізації, такі сполуки або композиції містять послідовність нуклеоснов будь-якої з послідовностей SEQ ID NO: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538 (оновлені SEQ ID NO), причому, щонайменше, один нуклеозид модифікованого олігонуклеотида містить, щонайменше, один 2'-О-метоксиетилловий цукор. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 14 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-3 або 2 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 16 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 2-4 або 3 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 17 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 2-4 або 3-4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 18 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5, 3-5 або 4 нуклеозида з модифікованим цукром. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має 20 нуклеозидів у довжину і має сегмент геп з 10 зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, модифікований олігонуклеотид має сегмент крила на кінці 5' і кінці 3' сегмента геп, кожен незалежно має 1-5 або 5 нуклеозидів з модифікованим цукром.

У деяких варіантах реалізації представлено застосування сполуки або композиції, описаної в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування, покращення, відстрочення або запобігання HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у тварини.

У деяких варіантах реалізації представлено застосування сполуки або композиції, описаної в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування, покращення, відстрочення або запобігання захворюванню печінки у тварини.

У деяких варіантах реалізації представлений набір для лікування, запобігання або покращення HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану, або його симптому, як описано в даному документі, причому вказаний набір включає: а) сполуку або композиції, описані в даному документі; і необов'язково б) додатковий засіб або терапію, описану в даному документі. Набір може додатково включати інструкції або етикетку по застосуванню набору для лікування, запобігання або покращення HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану.

Антисмислові сполуки

Олігомерні сполуки включають, але не обмежуючись цим, олігонуклеотиди, олігонуклеозиди,

олігонуклеотидні аналоги, олігонуклеотид-міметики, антисмислові сполуки, антисмислові олігонуклеотиди і мРНК. Олігомерна сполука може бути "антисмисловою" для цільової нуклеїнової кислоти, що означає, що вона здатна піддаватися гібридизації з цільовою нуклеїновою кислотою за допомогою водневого зв'язування.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука має послідовність нуклеооснов, яка, при прочитанні в напрямі від 5' до 3', містить зворотний комплемент цільового сегмента цільової нуклеїнової кислоти, на який він направлений. У деяких таких варіантах реалізації, антисмисловий олігонуклеотид має послідовність нуклеооснов, яка, при прочитанні в напрямі від 5' до 3', містить зворотний комплемент цільового сегмента цільової нуклеїнової кислоти, на який він направлений.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 10-30 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 12-30 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 12-22 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 14-30 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 14-20 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 15-30 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 15-20 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 16-30 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 16-20 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 17-30 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 17-20 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлене на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 18-30 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 18-21 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлене на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 18-20 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 20-30 субодиноць. Іншими словами, такі антисмислові сполуки мають від 12 до 30 зв'язаних субодиноць, від 14 до 30 зв'язаних субодиноць, від 14 до 20 зв'язаних субодиноць, від 15 до зв'язаних субодиноць, від 15 до 20 зв'язаних субодиноць, від 16 до 30 зв'язаних субодиноць, від 16 до 20 зв'язаних субодиноць, від 17 до 30 зв'язаних субодиноць, від 17 до зв'язаних субодиноць, від 18 до 30 зв'язаних субодиноць, від 18 до 20 зв'язаних субодиноць, від 18 до 21 зв'язаної субодиноць, від 20 до 30 зв'язаних субодиноць або від 12 до 22 зв'язаних субодиноць, відповідно. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлене на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 14 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 16 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 17 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 18 субодиноць. У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має довжину 20 субодиноць. У інших варіантах реалізації, антисмислова сполука має 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 або 20-30 зв'язаних субодиноць. У деяких таких варіантах реалізації, антисмислові сполуки мають довжину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 або 80 зв'язаних субодиноць, або діапазон, що визначається будь-якими двома з представлених вище значень. У деяких варіантах реалізації, антисмисловою сполукою є антисмисловий олігонуклеотид, а зв'язані субодиноць є нуклеотидами.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові олігонуклеотиди, направлені на нуклеїнову кислоту HBV, можуть бути вкорочені або усічені. Наприклад, одна субодиноць може бути видалена з кінця 5' (усікання 5'), або, альтернативно, з кінця 3' (усікання 3'). Вкорочена або усічена антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, може мати дві субодиноць, видалені з кінця 5', або, альтернативно, може мати дві субодиноць, видалені з кінця 3' антисмислової сполуки. Альтернативно, видалені нуклеозиди можуть бути розосереджені в антисмисловій сполуці, наприклад, в антисмисловій сполуці, що має один нуклеозид, видалений з кінця 5', і один нуклеозид, видалений з кінця 3'.

За наявності однієї додаткової субодиниці в подовженій антисмисловій сполуці, ця додаткова субодиниця може бути розташована на кінці 5' або 3' антисмислової сполуки. За наявності двох або більше додаткових субодиниць, додані субодиниці можуть бути сусідніми відносно одна одної, наприклад, в антисмисловій сполуці, що має дві субодиниці, додані в кінці 5' (приєднання 5'), або, альтернативно, в кінці 3' (приєднання 3') антисмислової сполуки. Альтернативно, додані субодиниці можуть бути розосереджені в антисмисловій сполуці, наприклад, в антисмисловій сполуці, що має одну субодиницю, приєднану до кінця 5', і одну субодиницю, приєднану до кінця 3'.

Можна збільшувати або зменшувати довжину антисмислової сполуки, такої як антисмисловий олігонуклеотид, та/або впроваджувати неспівпадаючі основи без анулювання активності. Наприклад, у публікації Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), були випробувані серії антисмислових олігонуклеотидів з 13-25 нуклеооснов на їх здатність викликати розщеплювання цільової РНК у моделі ін'єкції ооциту. Антисмислові олігонуклеотиди довжиною 25 нуклеооснов з 8 або 11 не співпадаючими основами поблизу кінців антисмислових олігонуклеотидів були здатні направляти специфічне розщеплювання цільової мРНК, хоча і у меншій мірі, ніж антисмислові олігонуклеотиди, що не містять неспівпадань. Так само, цільове специфічне розщеплювання було досягнуте з використанням антисмислових олігонуклеотидів з 13 нуклеооснов, включаючи олігонуклеотиди з 1 або 3 неспівпаданнями.

Gautschi et al. (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрували здатність олігонуклеотида, що має 100% комплементарність з мРНК bcl-2 і що має 3 неспівпадання з мРНК bcl-xL, знижувати експресію bcl-2 і bcl-xL in vitro і in vivo. Більше того, цей олігонуклеотид показав потенційну протипухлинну активність in vivo.

Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) досліджували серію послідовних антисмислових олігонуклеотидів з 14 нуклеооснов, а також антисмислові олігонуклеотиди з 28 і 42 нуклеооснов, що включають послідовність з двох або трьох послідовних антисмислових олігонуклеотидів, відповідно, на їх здатність блокувати трансляцію DHFR людини в аналізі ретикулоцитів кроликів. Кожен з трьох антисмислових олігонуклеотидів з 14 нуклеооснов окремо був здатний інгібувати трансляцію, хоча і на слабшому рівні, ніж антисмислові олігонуклеотиди з 28 або 42 нуклеооснов.

Мотиви антисмислових сполук

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки, направлені на нуклеїнову кислоту HBV, містили хімічно модифіковані субодиниці, розташовані в таких послідовностях, або мотивах, щоб надавати антисмисловим сполукам такі властивості, як посилені інгібуюча активність, підвищена зв'язуюча афінність до цільової нуклеїнової кислоти або стійкість до руйнування під дією нуклеаз in vivo.

Химерні антисмислові сполуки зазвичай містять, щонайменше, одну область, модифіковану так, щоб надавати підвищену стійкість до нуклеазного розщеплювання, підвищене клітинне поглинання, підвищену зв'язуючу афінність до цільової нуклеїнової кислоти і підвищену інгібуючу активність. Друга область химерної антисмислової сполуки може необов'язково слугувати як субстрат для клітинної ендонуклеази РНази H, яка розщеплює ланцюг РНК дуплексу РНК:ДНК.

Антисмислові сполуки, що мають мотив химерного олігонуклеотида, вважають химерними антисмисловими сполуками. У химерному олігонуклеотиді, внутрішня область, що містить можину нуклеотидів, які підтримують розщеплювання РНази H, розташована між зовнішніми областями, що містять множину нуклеотидів, які є хімічно відмінними від нуклеозидів внутрішньої області. У випадку, якщо антисмисловий олігонуклеотид має мотив химерного олігонуклеотида, то сегмент геп зазвичай служить як субстрат для ендонуклеазного розщеплювання, тоді як сегменти крил включають модифіковані нуклеозиди. У деяких варіантах реалізації, області химерного олігонуклеотида диференціюються за типом цукрових фрагментів, що складають кожну окрему область. Типи цукрових фрагментів, які використовують для диференціації областей химерного олігонуклеотида, можуть, у деяких варіантах реалізації, включати β -D-рибонуклеозиди, β -D- дезоксирибонуклеозиди, 2'-модифіковані нуклеозиди (такі 2'-модифіковані нуклеозиди можуть включати 2'-МОЕ і 2'-О-CH₃, серед інших) і модифіковані нуклеозиди з біциклічним цукром (такі модифіковані нуклеозиди з біциклічним цукром можуть включати нуклеозиди, що містять утруднений етил). У деяких варіантах реалізації, нуклеозиди в крилах можуть включати декілька модифікованих цукрових фрагментів, включаючи, наприклад, 2'-МОЕ і біциклічні цукрові фрагменти, такі як утруднений етил або БНК. У деяких варіантах реалізації, крила можуть включати декілька модифікованих і не модифікованих цукрових фрагментів. У деяких варіантах реалізації, крила можуть включати різні комбінації нуклеозидів 2'-МОЕ, біциклічних цукрових фрагментів, таких як утруднені етилноуклеозиди або БНК-

нуклеозиди, і 2'-дезоксинуклеозидів.

Кожна окрема область може включати однакові цукрові фрагменти, варіантні або змінені цукрові фрагменти. Мотив крило-геп-крило часто описують як "X-Y-Z", де "X" є довжиною 5'-крила, "Y" є довжиною геп, і "Z" є довжиною 3'-крила. "X" і "Z" можуть містити однакові, варіантні або змінені цукрові фрагменти. У деяких варіантах реалізації, "X" і "Y" можуть включати один або декілька 2'-дезоксинуклеозидів. "Y" може включати 2'-дезоксинуклеозиди. При використанні в даному документі, химерний олігонуклеотид, описаний як "X-Y-Z", має таку конфігурацію, що геп розташований одразу біля кожного з 5'-крила і 3'-крила. Отже, між 5'-крилом і геп, або між геп і 3'-крилом немає проміжних нуклеотидів. Будь-які антисмислові сполуки, описані в даному документі, можуть мати мотив химерного олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації, "X" і "Z" є однаковими; у інших варіантах реалізації вони різні. У деяких варіантах реалізації, "Y" містить від 8 до 15 нуклеозидів. X, Y або Z можуть мати 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 або більше нуклеозидів.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 11-мери, що мають мотив 1-9-1.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 12-мери, що мають мотив 1-9-2, 2-9-1 або 1-10-1.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в цьому документі, містять, наприклад, 13-мери, що мають мотив 1-9-3, 2-9-2, 3-9-1, 1-10-2 або 2-10-1. У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 14-мери, що мають мотив 1-9-4, 2-9-3, 3-9-2, 4-9-1, 1-10-3, 2-10-2 або 3-10-1.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 15-мери, що мають мотив 1-9-5, 2-9-4, 3-9-3, 4-9-2, 5-9-1, 1-10-4, 2-10-3, 3-10-2 або 4-10-1.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 16-мери, що мають мотив 4-8-4, 2-9-5, 3-9-4, 4-9-3, 5-9-2, 1-10-5, 2-10-4, 3-10-3, 4-10-2, 3-8-5 або 5-10-1.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 17-мери, що мають мотив 3-9-5, 3-10-4, 4-9-4, 5-9-3, 2-10-5, 3-10-4, 4-10-3, 5-10-2, 2-9-6, 5-8-4, 5-7-5, 6-7-4 або 6-9-2.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 18-мери, що мають мотив 4-9-5, 5-9-4, 3-10-5, 4-10-4 або 5-10-3.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 19-мери, що мають мотив 5-9-5, 4-10-5 або 5-10-4.

У деяких варіантах реалізації, химерні олігонуклеотиди, представлені в даному документі, містять, наприклад, 20-мери, що мають мотив 5-10-5, 2-10-8, 8-10-2, 3-10-7, 7-10-3, 4-10-6 або 6-10-4.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука містить мотив "олігомеру крила", що має конфігурацію крило-геп або геп-крило, тобто конфігурацію X-Y або Y-Z, як описано вище для конфігурації химерного олігонуклеотида. Отже, конфігурації олігомеру крила, представлені в даному документі, включають, але не обмежуючись цим, наприклад, 5-10, 8-4, 4-12, 12-4, 3-14, 16-2, 18-1, 10-3, 2-10, 1-10, 8-2, 2-13, 5-13, 5-8 або 6-8.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 2-10-2.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 3-10-3.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 4-10-4.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 5-10-5.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 3-10-4.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 2-10-4.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 2-10-8.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 8-10-2.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 3-10-7.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 7-10-3.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 4-10-6.

5 У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 6-10-4.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 2-9-6.

10 У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 6-9-2.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 4-9-4.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 5-9-3.

15 У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 3-9-5.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 5-9-2.

20 У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 2-9-5.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 4-9-3.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида 3-9-4.

25 У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має геп-розширений мотив.

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, має мотив химерного олігонуклеотида, в якому геп складається з 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15 або 16 зв'язаних нуклеозидів.

30 У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки, направлені на нуклеїнову кислоту HBV, містять будь-який з наступних цукрових мотивів:

k-d(10)-k

e-d(10)-k

k-d(10)-e

35 k-k-d(10)-k-k

k-k-d(10)-e-e

e-e-d(10)-k-k

k-k-k-d(10)-k-k-k

1 e-e-e-d(10)-k-k-k

40 k-k-k-d(10)-e-e-e

k-k-k-d(10)-k-k-k

e-k-k-d(10)-k-k-e

e-e-k-d(10)-k-k-e

e-d-k-d(10)-k-k-e

45 e-k-d(10)-k-e-k-e

k-d(10)-k-e-k-e-e

e-e-k-d(10)-k-e-k-e

e-d-d-k-d(9)-k-k-e

2 e-e-e-e-d(9)-k-k-e

50 e-e-e-e-e-d(10)-e-e-e-e-e

k-d-k-d-k-d(9)-e-e

e-e-k-k-d(9)-e-k-e-e

k-d-k-d-k-d(10)-e-e-e-e-e

k-e-k-d(10)-k-e-k

55 e-e-e-k-k-d(8)-e-e-e-e

e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e

e-e-e-k-d(9)-k-e-e-e

e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e

e-e-e-e-k-k-d(7)-e-e-e-e

60 e-k-e-k-d(9)-e-e-e-e

e-k-e-k-d-k-d(7)-e-e-e-e

e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e

k-d-k-d-k-d(8)-e-e-e-e-e,

причому k є утруденим етилнуклеозидом, e є 2'-МОЕ заміщеним нуклеозидом, i d є 2'-дезоксинуклеозидом.

У деяких варіантах реалізації, антисмисловий олігонуклеотид має цукровий мотив, описаний Формулою А, представленою нижче:

$(J)m-(B)_n-(J)p-(B)r-(A)t-(D)g-(A)v-(B)w-(J)x-(B)y-(J)z$

причому:

кожен А незалежно є 2'-заміщеним нуклеозидом;

кожен В незалежно є біциклічним нуклеозидом;

кожен J незалежно є 2'-заміщеним нуклеозидом або 2'-дезоксинуклеозидом; кожен D є 2'-дезоксинуклеозидом;

m дорівнює 0-4; n дорівнює 0-2; p дорівнює 0-2; r дорівнює 0-2; t дорівнює 0-2; v

дорівнює 0-2; w дорівнює 0-4; x дорівнює 0-2; y дорівнює 0-2; z дорівнює 0-4; g

дорівнює 6-14;

за умови, що:

щонайменше, один з m, n i r є відмінним від 0; щонайменше, один з w i y є відмінним від 0; сума m, n, p, r i t складає від 2 до 5; i

сума v, w, x, y i z складає від 2 до 5.

Цільові нуклеїнові кислоти, цільові області і нуклеотидні послідовності

Нуклеотидна послідовність, що кодує HBV, включає, без обмеження, наступну: номер доступу GENBANK U95551.1 (у цей документ включена як SEQ ID NO: 1).

Слід розуміти, що послідовність, представлена далі в кожному SEQ ID NO в Прикладах, що містяться в даному документі, є незалежною від будь-яких модифікацій цукрового фрагмента, міжнуклеозидного зв'язку або нуклеооснови. Тому антисмислові сполуки, визначені номером SEQ ID NO, можуть включати, незалежно, одну або декілька модифікацій цукрового фрагмента, міжнуклеозидного зв'язку або нуклеооснови. Антисмислові сполуки, описані цим номером Isis (Isis №), вказують комбінацію послідовності нуклеооснови і мотиву.

У деяких варіантах реалізації, цільова область є структурно визначеною областю цільової нуклеїнової кислоти. Наприклад, цільова область може охоплювати 3' не трансльовану область (UTR), 5' не трансльовану область, екзон, інтрон, екзон-інтронне зчленування, що кодує область, область ініціації трансляції, область обриву трансляції або іншу визначену область нуклеїнової кислоти. Структурно визначені області для HBV можуть бути отримані за номером доступу з бази даних послідовностей, такої як NCBI, і така інформація включена в цей документ шляхом посилання. У деяких варіантах реалізації, цільова область може охоплювати послідовність від 5' цільового сайту будь-якого цільового сегмента в межах цільової області від 3' цільового сайту іншого цільового сегмента в межах тієї ж цільової області.

Таргетинг включає визначення, щонайменше, одного цільового сегмента, з яким гібридується антисмислова сполука з виникненням заданого ефекту. У деяких варіантах реалізації заданим ефектом є зниження рівнів цільової нуклеїнової кислоти мРНК. У деяких варіантах реалізації, заданим ефектом є зниження рівнів білка, що кодує цільову нуклеїнову кислоту або фенотипічну зміну, пов'язану з цільовою нуклеїновою кислотою.

Цільова область може містити один або декілька цільових сегментів. Декілька цільових сегментів у межах цільової області можуть перекриватися. Альтернативно, вони можуть не перекриватися. У деяких варіантах реалізації, цільові сегменти в межах цільової області розділені не більше ніж близько 300 нуклеотидами. У деяких варіантах реалізації, цільові сегменти в межах цільової області розділені кількістю нуклеотидів, яка складає, або приблизно рівна, або не перевищує, або приблизно не перевищує 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 або 10 нуклеотидів цільової нуклеїнової кислоти, або знаходиться в діапазоні, визначеному будь-якими з двох попередніх значень. У деяких варіантах реалізації, цільові сегменти в межах цільової області розділені не більше ніж або приблизно не більше ніж 5 нуклеотидами цільової нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах реалізації, цільові сегменти є суміжними. Мається на увазі цільові області, визначені діапазоном, що має вихідну нуклеїнову кислоту, тобто будь-який з 5' цільових сайтів або 3' цільових сайтів, перерахованих у даному документі.

Відповідні цільові сегменти можуть знаходитися в 5' не трансльованій області, кодуючої області, 3' не трансльованій області, інтроні, екзоні або екзон-інтронному зчленуванні. Цільові сегменти, що містять ініціюючий кодон, або стоп-кодон, також є придатними цільовими сегментами. Відповідний цільовий сегмент може спеціально виключати деяку структурно

визначену область, таку як ініціюючий кодон, або стоп-кодон.

Визначення відповідних цільових сегментів може включати порівняння послідовності цільової нуклеїнової кислоти з іншими послідовностями генома. Наприклад, для визначення областей схожості серед різних нуклеїнових кислот може бути використаний алгоритм BLAST. Це порівняння може запобігати вибору послідовностей антисмислових сполук, які можуть гібридизуватись неспецифічним чином з послідовностями, відмінними від вибраної цільової нуклеїнової кислоти (тобто нецільовими послідовностями).

В межах активної цільової області може спостерігатися зміна активності (наприклад, за результатами визначення процентного зниження рівнів цільової нуклеїнової кислоти) антисмислових сполук. У деяких варіантах реалізації, зниження рівнів мРНК HBV є показником інгібування експресії HBV. Зниження рівнів білка HBV також є показником інгібування експресії цільової мРНК. Крім того, показником інгібування експресії HBV є фенотипічні зміни. У деяких варіантах реалізації, показником інгібування експресії HBV може бути зменшення втоми, зменшення симптомів, схожих на грип, покращення апетиту, зниження нудоти, зменшення болю в суглобах, зменшення жовтяниці, зменшення болю в животі, зниження слабкості, зниження втрати ваги, зменшення зростання молочної залози у чоловіків, зменшення висипу на пальцях, зменшення проблем згортання крові, зменшення цирозу, зменшення павуковидних кровеносних судин на шкірі, підвищення абсорбції вітамінів A і D, зниження зростання пухлини, зниження об'єму пухлини, зменшення головного болю, зменшення жару, зменшення діареї, зменшення болю в області печінки організму, зменшення стулу земляного або сірого кольору, зменшення свербіжу, зменшення сечі темного кольору і зменшення нудоти і блювоти. У деяких варіантах реалізації, показником інгібування експресії HBV може бути покращення симптомів, обумовлених HBV-пов'язаними станами, захворюваннями і розладами. У деяких варіантах реалізації, показником інгібування експресії HBV є зменшення цирозу. У деяких варіантах реалізації, показником інгібування експресії HBV є зменшення маркерів раку печінки.

Гібридизація

У деяких варіантах реалізації, гібридизація відбувається між антисмисловою сполукою, описаною в цьому документі, і нуклеїновою кислотою HBV. Найбільш загальний механізм гібридизації включає водневе зв'язування (наприклад, Уотсона-Крика, Хугстіна або зворотне водневе зв'язування Хугстіна) між комплементом нуклеосидами молекул нуклеїнових кислот.

Гібридизація може відбуватися за різних умов. Обов'язковою умовою є залежність від послідовностей, і вона визначається природою і складом молекул нуклеїнових кислот, що підлягають гібридизації.

Способи визначення того, чи може певна послідовність специфічно гібридизуватись з цільовою нуклеїновою кислотою, добре відомі в даній області техніки. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки, представлені в даному документі, можуть специфічно гібридизуватись з нуклеїновою кислотою HBV.

Комплементарність

Антисмислова сполука і цільова нуклеїнова кислота комплементарні один одному, якщо достатня кількість нуклеосидів антисмислової сполуки може бути зв'язане водневим зв'язком з відповідними нуклеосидами цільової нуклеїнової кислоти, так що виникає заданий ефект (наприклад, антисмислове інгібування цільової нуклеїнової кислоти, такої як нуклеїнова кислота HBV).

Не комплементарні нуклеосиди між антисмисловою сполукою і нуклеїновою кислотою HBV можуть бути припустимі за умови, що антисмислова сполука залишається здатною специфічно гібридизуватись з цільовою нуклеїновою кислотою. Більше того, антисмислова сполука може гібридизуватись в одному або декількох сегментах нуклеїнової кислоти HBV, так що проміжні або сусідні сегменти не беруть участь у гібридизації (наприклад, петлева структура, не співпадаюча або шпилькова структура).

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, представлена в даному документі, або її певна частина комплементарні або, щонайменше, на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% або 100% комплементарні нуклеїновій кислоті HBV, цільовій області, цільовому сегменту або визначеній їх частині. Відсоток комплементарності антисмислової сполуки з цільовою нуклеїновою кислотою може бути визначений стандартними способами.

Наприклад, антисмислова сполука, в якій 18 з 20 нуклеосидів вказаної антисмислової сполуки комплементарні цільовій області і, отже, будуть специфічно гібридизуватись, представляє 90 відсотків комплементарності. У даному прикладі некомплементарні нуклеосиди, що залишилися, можуть бути згруповані або перемежатися з комплементарними нуклеосидами, і не обов'язково мають бути суміжними один з одним або з комплементарними

нуклеосоосновами. Тому антисмислова сполука довжиною 18 нуклеосооснов, що має чотири не комплементарні нуклеосооснови, до яких примикають дві області повної комплементарності з цільовою нуклеїновою кислотою, має загальну комплементарність з цільовою нуклеїновою кислотою 77,8%, і, отже, входить у рамки даного винаходу. Відсоток комплементарності антисмислової сполуки з областю цільової нуклеїнової кислоти може бути визначений звичайним способом з використанням програм BLAST (програм для виявлення схожості послідовностей білків шляхом їх локального вірівнювання) і програм POWERLAST, відомих у даній області техніки (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656). Відсоток гомологічності, ідентичності або комплементарності послідовності може бути визначений, наприклад, програмою Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версія 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Медісон, штат Вісконсін), з використанням налаштувань за умовчанням, у яких використовується алгоритм Smith and Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

У деяких варіантах реалізації, антисмислова сполука, представлена в даному документі, або певна її частина повністю комплементарні (тобто на 100% комплементарні) цільовій нуклеїновій кислоті або визначеній її частині. Наприклад, антисмислова сполука може бути повністю комплементарна до нуклеїнової кислоти HBV, або її цільової області, або цільовому сегменту, або цільовій послідовності. При використанні в даному документі, "повністю комплементарний" означає, що кожна нуклеосооснова антисмислової сполуки може брати участь у точному спаровуванні основ з відповідними нуклеосоосновами цільової нуклеїнової кислоти. Наприклад, антисмислова сполука з 20 нуклеосооснов повністю комплементарна цільовій послідовності довжиною 400 нуклеосооснов, якщо існує відповідна частина з 20 нуклеосооснов цільової нуклеїнової кислоти, яка повністю комплементарна вказаній антисмисловій сполуці. Термін "повністю комплементарний" може бути використаний також відносно визначеної частини першої та/або другої нуклеїнової кислоти. Наприклад, частина з 20 нуклеосооснов антисмислової сполуки, що складається з 30 нуклеосооснов, може бути "повністю комплементарна" цільовій послідовності довжиною 400 нуклеосооснов. Частина з 20 нуклеосооснов олігонуклеотида, що складається з 30 нуклеосооснов, повністю комплементарна цільовій послідовності, якщо цільова послідовність має відповідну частину з 20 нуклеосооснов, в якій кожна нуклеосооснова комплементарна частині з 20 нуклеосооснов вказаної антисмислової сполуки. У той же час ціла антисмислова сполука з 30 нуклеосооснов може бути або може не бути повністю комплементарна до цільової послідовності, залежно від того, чи є ті 10 нуклеосооснов антисмислової сполуки, що залишилися, також комплементарними цільовій послідовності.

Некомплементарна нуклеосооснова може бути розташована у кінця 5' або кінця 3' антисмислової сполуки. Альтернативно, некомплементарна нуклеосооснова або нуклеосооснови можуть бути у внутрішньому положенні антисмислової сполуки. У разі наявності двох або більше некомплементарних нуклеосооснов, вони можуть бути суміжними (тобто зв'язаними) або несуміжними. В одному варіанті реалізації, некомплементарна нуклеосооснова розташована в сегменті крила химерного антисмислового олігонуклеотида.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки, які мають довжину або які містять до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нуклеосооснов, містять не більше 4, не більше 3, не більше 2 або не більше 1 некомплементарної нуклеосооснови(ов) відносно цільової нуклеїнової кислоти, такої як нуклеїнова кислота HBV, або її визначена частина.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки, які мають довжину або які містять до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 нуклеосооснов, містять не більше 6, не більше 5, не більше 4, не більше 3, не більше 2 або не більше 1 некомплементарної нуклеосооснови(ов) відносно цільової нуклеїнової кислоти, такої як нуклеїнова кислота HBV, або її визначена частина.

Представлені антисмислові сполуки включають також комплементарні частини цільової нуклеїнової кислоти. При використанні в даному документі, "частина" відноситься до певної кількості суміжних (тобто зв'язаних) нуклеосооснов у межах області або сегмента цільової нуклеїнової кислоти. "Частина" може також відноситися до певної кількості суміжних нуклеосооснов антисмислової сполуки. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки комплементарні частини цільового сегмента, щонайменше, з 8 нуклеосооснов. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки комплементарні частині цільового сегмента, щонайменше, з 9 нуклеосооснов. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки комплементарні частині цільового сегмента, щонайменше, з 10 нуклеосооснов. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки комплементарні частині цільового сегмента, щонайменше, з 11 нуклеосооснов. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки комплементарні частини цільового сегмента, щонайменше, з 12 нуклеосооснов. У деяких варіантах реалізації,

антисмислові сполуки комплементарні частини цільового сегмента, щонайменше, з 13 нуклеооснов. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки комплементарні частини цільового сегмента, щонайменше, з 14 нуклеооснов. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки комплементарні частини цільового сегмента, щонайменше, з 15 нуклеооснов. Також мають на увазі антисмислові сполуки, які комплементарні частини цільового сегмента, щонайменше, з 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або більше нуклеооснов, або в діапазоні між будь-якими з двох цих значень.

Ідентичність

Антисмислові сполуки, представлені в даному документі, також можуть мати певний відсоток ідентичності з визначеною нуклеотидною послідовністю, SEQ ID NO або сполукою, представленою номером Isis, або їх частиною. При використанні в даному документі, антисмислова сполука є ідентичною до послідовності, описаної в даному документі, якщо вона має таку ж здатність до спарювання нуклеооснов. Наприклад, РНК, яка містить урацил замість тимідину в описаній послідовності ДНК, вважається ідентичною до цієї послідовності ДНК, оскільки і урацил, і тимідин спарюються з аденином. Маються на увазі також укорочені і подовжені версії антисмислових сполук, описаних в даному документі, а також сполуки, що мають неідентичні основи в порівнянні з антисмисловими сполуками, представленими в даному документі. Неідентичні основи можуть бути сусідніми одна до одної або розосереджені в антисмисловій сполуці. Відсоток ідентичності антисмислової сполуки розраховують по кількості основ, що мають ідентичне спарювання основ, у порівнянні з послідовністю, з якою її порівнюють.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки або їх частини є, щонайменше, на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% або 100% ідентичними до однієї або декількох антисмислових сполук або послідовностям SEQ ID NO, або їх частинам, описаним у даному документі.

У деяких варіантах реалізації, частину антисмислової сполуки порівнюють з частиною цільової нуклеїнової кислоти такої ж довжини. У деяких варіантах реалізації порівнюють частину з 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 або 25 нуклеооснов з рівною по довжині частиною цільової нуклеїнової кислоти.

У деяких варіантах реалізації, частину антисмислового олігонуклеотида порівнюють з частиною цільової нуклеїнової кислоти такої ж довжини. У деяких варіантах реалізації порівнюють частину з 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 або 25 нуклеооснов з рівною по довжині частиною цільової нуклеїнової кислоти.

Модифікації

Нуклеозид є комбінацією основи і цукру. Частина нуклеооснови (відома також як основа) нуклеозида, як правило, є фрагментом гетероциклічної основи. Нуклеотиди є нуклеозидами, які додатково включають фосфатну групу, ковалентно зв'язану з цукровою частиною нуклеозида. Для тих нуклеозидів, які включають пентафуранозний цукор, фосфатна група може бути зв'язана з 2', 3' або 5' гідроксильним фрагментом цукру. Олігонуклеотиди утворюються за допомогою ковалентного зв'язування сусідніх нуклеозидів один з одним з утворенням лінійного полімерного олігонуклеотида. У межах олігонуклеотидної структури, фосфатні групи зазвичай згадують як такі, що створюють міжнуклеозидні зв'язки олігонуклеотида.

Модифікації антисмислових сполук включають заміщення або зміни міжнуклеозидних зв'язків, цукрових фрагментів або нуклеооснов. Модифіковані антисмислові сполуки часто є бажаними у порівнянні з нативними формами за рахунок бажаних властивостей, таких як, наприклад, посилене клітинне поглинання, посилена афінність до цільової нуклеїнової кислоти, збільшена стійкість у присутності нуклеаз або збільшена інгібуюча активність.

Хімічно модифіковані нуклеозиди також можуть бути використані для збільшення зв'язуючої афінності укороченої або усіченої антисмислової сполуки до її цільової нуклеїнової кислоти.

Отже, часто можуть бути отримані порівнянні результати з укороченими антисмисловими сполуками, які мають такі хімічно модифіковані нуклеозиди.

Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки

Природний міжнуклеозидний зв'язок РНК і ДНК є фосфодієфірним зв'язком 3' з 5'. Антисмислові сполуки, що мають одну або декілька модифікованих, тобто неприродних, міжнуклеозидних зв'язків, часто вибирають замість антисмислових сполук, що мають природні міжнуклеозидні зв'язки через бажані властивості, такі як, наприклад, посилене клітинне поглинання, посилена афінність до цільових нуклеїнових кислот і збільшена стійкість у присутності нуклеаз.

Олігонуклеотиди, що мають модифіковані міжнуклеозидні зв'язки, включають міжнуклеозидні зв'язки, які зберігають атом фосфору, а також міжнуклеозидні зв'язки, які не

мають атома фосфору. Ілюстративні міжнуклеозидні зв'язки, що містять фосфор, включають, але не обмежуючись цим, фосфодієфіри, фосфотрієфіри, метилфосфонати, фосфорамідати і фосфотіоати. Добре відомі способи отримання фосфоровмісних і не фосфоровмісних зв'язків. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки, направлені на нуклеїнову кислоту HBV, містять один або декілька модифікованих міжнуклеозидних зв'язків. У деяких варіантах реалізації, модифікованими міжнуклеозидні зв'язками є фосфотіоатні зв'язки. У деяких варіантах реалізації, кожен міжнуклеозидний зв'язок антисмислової сполуки є фосфотіоатним міжнуклеозидним зв'язком.

Модифіковані цукрові фрагменти

Антисмислові сполуки, представлені в даному документі, можуть необов'язково містити один або декілька нуклеозидів, в яких модифікована цукрова група. Такі нуклеозиди з модифікованим цукром можуть додавати покращену стійкість до дії нуклеаз, збільшену зв'язуючу афінність або яку-небудь іншу переважну біологічну властивість антисмисловим сполукам. У деяких варіантах реалізації, нуклеозиди включають хімічно модифікований рибозуранозний кільцевий фрагмент. Приклади хімічно модифікованих рибозуранозних кілець включають, без обмеження, додавання груп замісників (включаючи 5' і 2' групи замісників); зв'язування містком негемінальних кільцевих атомів з утворенням біциклічних нуклеїнових кислот (БЦНК); заміну рибозильного кільцевого кисневого атома на S, N(R) або C(R₁)(R₂) (R = H, C₁-C₁₂алкіл або захисна група); і їх комбінації. Приклади хімічно модифікованих цукрів включають для 2'-F-5'-метил-заміщений нуклеозид (дивись Міжнародну заявку РСТ WO 2008/101157, опубліковану 8/21/08, де описані інші 5', 2'-біс заміщені нуклеозиди), заміну рибозильного кільцевого кисневого атома на S з додатковим заміщенням у 2'-положенні (дивись опубліковану заявку на патент США US2005/0130923, опубліковану 16 червня 2005 року), або, альтернативно, 5'-заміщення БЦНК (дивись Міжнародну заявку РСТ WO 2007/134181, опубліковану 11/22/07, в якій БНК заміщена, наприклад, 5'-метиловою або 5'-вініловою групою).

Приклади нуклеозидів, що мають модифіковані цукрові фрагменти включають, без обмеження, нуклеозиди, що включають 5'-вініл, 5'-метил (R або S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃ і 2'-O(CH₂)₂OCH₃ групи замісників. Замісник у 2' положенні також може бути вибраний з алілу, аміно, азидо, тіо, О-алліла, О-С1-С10 алкілу, OCF₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(Rm)(Rn) і О- CH₂-C(=O)-N(Rm)(Rn), причому кожен Rm і Rn незалежно є H або заміщеним або незаміщеним С1-С10 алкілом.

При використанні в даному документі, "біциклічні нуклеозиди" відносяться до модифікованих нуклеозидів, що містять біциклічний цукровий фрагмент. Приклади біциклічних нуклеозидів включають, без обмеження, нуклеозиди, що містять місток між 4' і 2' рибозильними кільцевими атомами. У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки, представлені в даному документі, містять один або декілька біциклічних нуклеозидів, причому місток містить біциклічний нуклеозид 4'-2'. Приклади таких біциклічних нуклеозидів 4'-2' включають, але не обмежуючись цим, нуклеозиди формул: 4'-(CH₂)-O-2' (БНК); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ЕНА); 4'-CH(CH₃)-O-2' (сEt) і 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', і їх аналоги (дивись патент США 7399845, опублікований 15 липня 2008 року; 4'-C(CH₃)(CH₃)-O- 2', і його аналоги (дивись опубліковану Міжнародну заявку РСТ WO2009/006478, опубліковану 8 січня 2009 року); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2', і його аналоги (дивись опубліковану Міжнародну заявку РСТ WO2008/150729, опубліковану 11 грудня 2008 року); 4'-CH₂-O- N(CH₃)-2' (дивись опубліковану заявку на патент США US2004/0171570, опубліковану 2 вересня 2004 року); 4'-CH₂-N(R)-O-2', причому R є H, C₁-C₁₂алкілом або захисною групою (дивись патент США 7427672, опублікований 23 вересня 2008 року); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (дивись публікацію Chattopadhyaya, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); і 4'-CH₂-C(=CH₂)- 2', і його аналоги (дивись опубліковану Міжнародну заявку РСТ WO 2008/154401, опубліковану 8 грудня 2008 року). Також дивись, наприклад: 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., 129(26) 8362-8379 (Jul. 4, 2007); Elayadi et al., Curr. Opinion Inven. Drugs, 2001, 2, 558-561; BRasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; патенти США №№ U.S. 6670461, 7053207, 6268490, 6770748, 6794499, 7034133, 6525191, 7399845; опубліковані Міжнародні заявки РСТ WO 2004/106356, WO 94/14226, WO 2005/021570 і WO 2007/134181; публікації патентів США №№ US2004/0171570, US2007/0287831 і US2008/0039618; і патенти США серійних №№ 12/129154, 60/989574, 61/026995, 61/026998, 61/056564, 61/086231, 61/097787 і 61/099844; а також Міжнародні заявки РСТ №№ РСТ/US2008/064591, РСТ/US2008/066154 і РСТ/US2008/068922. Кожен з представлених вище біциклічних нуклеозидів може бути отриманий з одним або декількома стереохімічними

конфігураціями цукру, включаючи, наприклад, α -L-рибофуранозу і β -D-рибофуранозу (дивись Міжнародну заявку РСТ РСТ/DK98/00393, опубліковану 25 березня 1999 року як WO 99/14226).

У деяких варіантах реалізації, біциклічні цукрові фрагменти БЦНК нуклеозидів включають, але не обмежуючись цим, сполуки, що мають, щонайменше, один місток між положенням 4' і 2' пентафуранозного цукрового фрагмента, причому кожен з містків незалежно містить 1 або від 2 до 4 зв'язаних груп, незалежно вибраних з $-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)_n-$, $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{C}(\text{R}_b)-$, $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_a)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{Si}(\text{R}_a)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_x-$ і $-\text{N}(\text{R}_a)-$;

причому:

x дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2, 3 або 4;

кожен R_a і R_b незалежно є H, захисною групою, гідроксилом, C_1 - C_{12} алкілом, заміщеним C_1 - C_{12} алкілом, C_2 - C_{12} алкенілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкенілом, C_2 - C_{12} алкінілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкінілом, C_5 - C_{20} арилом, заміщеним C_5 - C_{20} арилом, гетероциклічним радикалом, заміщеним гетероциклічним радикалом, гетероарилом, заміщеним гетероарилом, C_5 - C_7 аліциклічним радикалом, заміщеним C_5 - C_7 аліциклічним радикалом, галогеном, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , COOJ_1 , ацил $(\text{C}(=\text{O})-\text{H})$, заміщеним ацилом, CN , сульфоніл $(\text{S}(=\text{O})_2-\text{J}_1)$ або сульфоксил $(\text{S}(=\text{O})-\text{J}_1)$; і

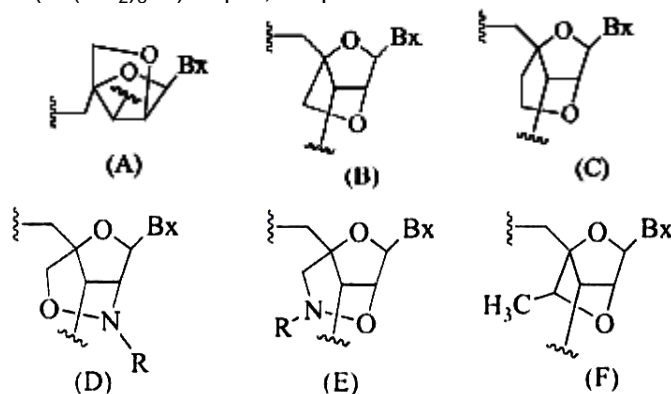
кожен J_1 і J_2 незалежно є, H, C_1 - C_{12} алкілом, заміщеним C_1 - C_{12} алкіл, C_2 - C_{12} алкеніл, заміщеним C_2 - C_{12} алкенілом, C_2 - C_{12} алкінілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкінілом, C_5 - C_{20} арилом, заміщеним C_5 - C_{20} арил, ацил $(\text{C}(=\text{O})-\text{H})$, заміщеним ацилом, гетероциклічним радикалом, заміщеним гетероциклічним радикалом, C_1 - C_{12} аміноалкілом, заміщеним C_1 - C_{12} аміноалкілом або захисною групою.

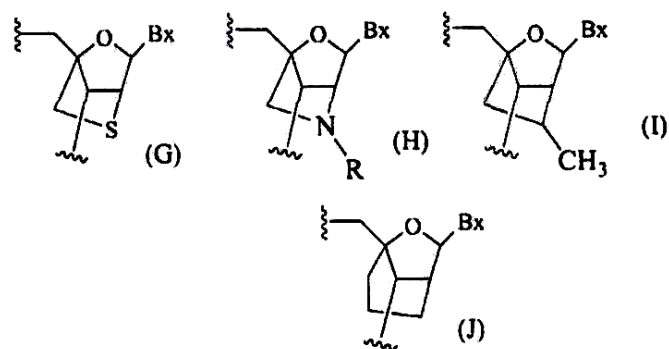
У деяких варіантах реалізації, місток біциклічного цукрового фрагмента є $-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)_n-$, $-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)_n-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}_a\text{R}_b)-\text{N}(\text{R})-\text{O}-$ або $-\text{C}(\text{R}_a\text{R}_b)-\text{O}-\text{N}(\text{R})-$. У деяких варіантах реалізації, місток є 4'- CH_2 -2', 4'- $(\text{CH}_2)_2$ -2', 4'- $(\text{CH}_2)_3$ -2', 4'- CH_2 -O-2', 4'- $(\text{CH}_2)_2$ -O-2', 4'- CH_2 -O-

N(R)-2' і 4'- CH_2 -N(R)-O-2'-, причому кожен R незалежно є H, захисною групою або C_1 - C_{12} алкілом.

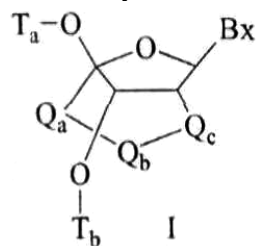
У деяких варіантах реалізації, біциклічні нуклеозиди додатково визначені за ізомерною конфігурацією. Наприклад, нуклеозид, що містить 4'-2' метиленокси-мостик, може бути в α -L конфігурації або β -D конфігурації. Раніше в антисмислові олігонуклеотиди, що демонструють антисмислову активність, були впроваджені α -L-метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БЦНК (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

У деяких варіантах реалізації, біциклічні нуклеозиди включають, але не обмежуючись цим, (A) α -L-метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БЦНК, (B) β -D-метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БЦНК, (C) етиленокси (4'- $(\text{CH}_2)_2$ -O-2') БЦНК, (D) аміноокси (4'- CH_2 -O-N(R)-2') БЦНК, (E) оксиаміно (4'- CH_2 -N(R)-O-2') БЦНК, (F) метил(метиленокси) (4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -O-2') БЦНК, (G) 1 метилен-тіо (4'- CH_2 -S-2') БЦНК, (H) метилен-аміно (4'- CH_2 -N(R)-2') БЦНК, (I) метил- карбоциклічні (4'- CH_2 -CH(CH₃)-2') БЦНК і (J) пропілен-карбоциклічні (4'- $(\text{CH}_2)_3$ -2') БЦНК, зображені нижче.





причому Bx є фрагментом основи, а R незалежно є H, захисною групою або C₁-C₁₂алкілом. У деяких варіантах реалізації, біциклічний нуклеозид має Формулу I:



5

причому:

Bx є фрагментом гетероциклічної основи;

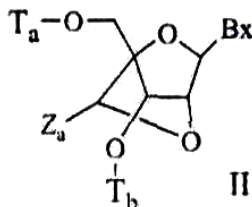
-Q_a-Q_b-Q_c- є -CH₂-N(R_c)-CH₂-, -C(=O)-N(R_c)-CH₂-, -CH₂-O-N(R_c)-, -CH₂-N(R_c)-O- або -N(R_c)-O-CH₂;

10

R_c є C₁-C₁₂алкілом або аміно-захисною групою; і

T_a і T_b, кожен незалежно, є H, гідроксі-захисною групою, зв'язаною групою, хімічно активною фосфорною групою, фосфорним фрагментом або ковалентним зв'язуванням із стабілізуючим середовищем.

1 У деяких варіантах реалізації, біциклічний нуклеозид має Формулу II:



15

причому:

Bx є фрагментом гетероциклічної основи;

T_a і T_b, кожен незалежно, є H, гідроксі-захисною групою, зв'язаною групою, хімічно активною фосфорною групою, фосфорним фрагментом або ковалентним приєднанням до середовища підложки;

20

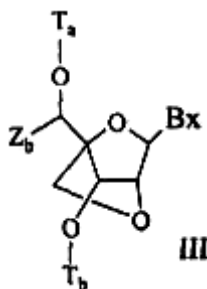
Z_a є C₁-C₆ алкілом, C₂-C₆ алкенілом, C₂-C₆ алкінілом, заміщеним C₁-C₆ алкілом, заміщеним C₂-C₆ алкенілом, заміщений C₂-C₆ алкінілом, ацилом, заміщений ацилом, заміщеним амідом, тіолом або заміщеним тіо.

25

У одному варіанті реалізації, кожна із заміщених груп незалежно є моно- або полізаміщеною групою з групами замісників, незалежно вибраними з галогену, оксо,

гідроксила, OJc, NJcJd, SJc, N₃, °C(=X)Jc і NJeC(=X)_nJcJd, причому кожен Jc, Jd і Je незалежно є H, C₁-C₆ алкілом, заміщеним C₁-C₆ алкілом, і X є O або NJc.

У деяких варіантах реалізації, біциклічний нуклеозид має Формулу III:



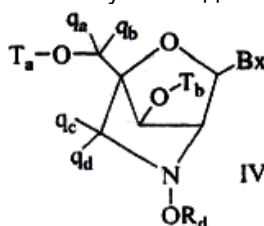
причому:

Bx є фрагментом гетероциклічної основи;

5 Ta і Tb, кожен незалежно, є H, гідрокси-захисною групою, зв'язаною групою, хімічно активною фосфорною групою, фосфорним фрагментом або ковалентним приєднанням до середовища підложки;

Zb є C₁-C₆ алкілом, C₂-C₆ алкенілом, C₂-C₆ алкінілом, заміщеним C₁-C₆ алкілом, заміщеним C₂-C₆ алкенілом, заміщеним C₂-C₆ алкінілом або заміщеним ацилом (C(=O)-).

У деяких варіантах реалізації, біциклічний нуклеозид має Формулу IV:



причому:

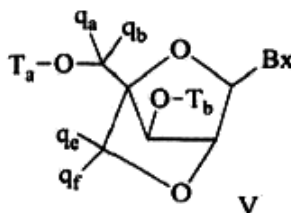
Bx є фрагментом гетероциклічної основи;

10 Ta і Tb, кожен незалежно, є H, гідрокси-захисною групою, зв'язаною групою, хімічно активною фосфорною групою, фосфорним фрагментом або ковалентним приєднанням до середовища підложки;

Rd є C₁-C₆ алкілом, заміщеним C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкенілом, заміщеним C₂-C₆ алкенілом, C₂-C₆ алкінілом або заміщеним C₂-C₆ алкінілом;

15 кожен qa, qb, qc і qd незалежно є H, галогеном, C₁-C₆ алкілом, заміщеним C₁-C₆ алкілом, C₂-C₆ алкенілом, заміщеним C₂-C₆ алкенілом, C₂-C₆ алкінілом або заміщеним C₂-C₆ алкінілом, C₁-C₆ алкоксил, заміщеним C₁-C₆ алкоксил, ацилом, заміщеним ацилом, C₁-C₆ аміноалкілом або заміщеним C₁-C₆ аміноалкілом;

У деяких варіантах реалізації, біциклічний нуклеозид має Формулу V:



причому:

25 Bx є фрагментом гетероциклічної основи;

Ta і Tb, кожен незалежно, є H, гідрокси-захисною групою, зв'язаною групою, хімічно активною фосфорною групою, фосфорним фрагментом або ковалентним приєднанням до середовища підложки;

30 qa, qb, qc і qd, кожен незалежно, є воднем, галогеном, C₁-C₁₂ алкілом, заміщеним C₁-C₁₂ алкілом, C₂-C₁₂ алкенілом, заміщеним C₂-C₁₂ алкенілом, C₂-C₁₂ алкінілом, заміщеним C₂-C₁₂ алкінілом, C₁-C₁₂ алкокси, заміщеним C₁-C₁₂ алкокси, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O) OJ_j, C(=O)_nJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)_nJ_jJ_k, N(H)C(=NH)_nJ_jJ_k, N(H)C(=O)_nJ_jJ_k або N(H)C(=S)_nJ_jJ_k;

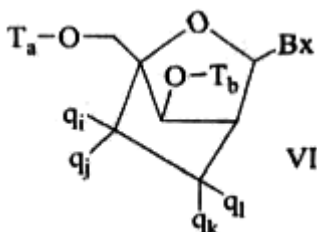
або qc і qd разом є C(q_g)(q_h);

35 qg і qh, кожен незалежно, є H, галогеном, C₁-C₁₂ алкілом або заміщеним C₁-C₁₂ алкілом. Були описані синтез і отримання метиленокси (4'-CH₂-O-2') БЦНК мономерів аденіна, цитозина, гуаніна, 5-метил-цитозина, тиміна і урацила, а також їх олігомеризація і властивості розпізнавання нуклеїнових кислот (дивись, наприклад, Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). БЦНК і їх отримання описані також у WO 98/39352 і WO 99/14226.

Також були отримані аналоги метиленокси (4'-CH₂-O-2') БЦНК, метиленокси (4'-CH₂-O-2')

БЦНк і 2'-тіо-БЦНк (дивись, наприклад, Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). Було описано також отримання блокованих нуклеозидних аналогів, що включають олігодезоксирибонуклеотидні дууплекси як субстрати для полімераз нуклеїнових кислот (дивись, наприклад, Wengel et al., WO 99/14226). Крім того, у даній області техніки описаний синтез 2'-аміно-БЦНк, нового конформаційно обмеженого олігонуклеотидного аналога з високою афінністю (дивись, наприклад, Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). Крім того, раніше були описані 2'-аміно- і 2'-метиламіно-БЦНк, а також термічна стійкість їх дууплексів з ланцюгами комплементу РНК і ДНК.

У деяких варіантах реалізації, біциклічний нуклеозид має Формулу VI:



причому:

Vx є фрагментом гетероциклічної основи;

Т_a і Т_b, кожен незалежно, є Н, гідрокси-захисною групою, зв'язаною групою, хімічно активною фосфорною групою, фосфорним фрагментом або ковалентним приєднанням до середовища підложки;

кожен q_i , q_j , q_k і q_l незалежно, є Н, галогеном, C_1 - C_{12} алкілом, заміщеним C_1 - C_{12} алкілом, C_2 - C_{12} алкенілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкенілом, C_2 - C_{12} алкінілом, заміщеним C_2 - C_{12} алкінілом, C_1 - C_{12} алкоксилем, заміщеним C_1 - C_{12} алкоксилем, OJ_j , SJ_j , SOJ_j , SO_2J_j , NJ_jJ_k , N_3 , CN , $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O-C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$ або $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$; і

q_i і q_j або q_i і q_k разом є $=C(q_g)(q_n)$, причому q_g і q_n , кожен незалежно, є H, галогеном, C_1 - C_{12} алкілом або замішеним C_1 - C_{12} алкілом.

Описаний один карбоциклічний біциклічний нуклеозид, що має місток 4'-(CH₂)₃-2', і алкеніловий аналог, місток 4'-CH=CH-CH₂-2' (дивись, наприклад, Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443 і Albaek et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740). Також був описаний синтез і отримання карбоциклічних біциклічних нуклеозидів, їх олігомеризація і біохімічні дослідження (дивись, наприклад, Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(26), 8362-8379).

При використанні в даному документі, "біциклічний нуклеозид" відноситься до нуклеозиду, що містить місткове сполучення двох атомів вуглецю цукрового кільця, з утворенням за допомогою цього біциклічного цукрового фрагмента. У деяких варіантах реалізації, місток з'єднує 2' вуглець і інший вуглець цукрового кільця.

При використанні в даному документі, "4'-2' біциклічний нуклеозид" або "4'-2' біциклічний нуклеозид" відноситься до біциклічного нуклеозиду, що містить фуранозне кільце, що містить місткове сполучення 2' вуглецевого атома і 4' вуглецевого атома.

При використанні в даному документі, "моноциклічні нуклеозиди" відносяться до нуклеозидів, що містять модифіковані цукрові фрагменти, які не є біциклічними цукровими фрагментами. У деяких варіантах реалізації, цукровий фрагмент або аналог цукрового фрагмента нуклеозида може бути модифікованим або заміщеним у будь-якому положенні.

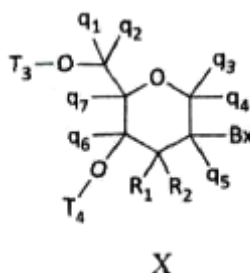
При використанні в даному документі, "2'-модифікований цукор" позначає фуранозний цукор, модифікований у 2'-положенні. У деяких варіантах реалізації, такі модифікації включають замісники, вибрані з: галогеніду, включаючи, але не обмежуючись цим, заміщений і незаміщений алкокси, заміщений і незаміщений тіоалкіл, заміщений і незаміщений аміноалкіл, заміщений і незаміщений алкіл, заміщений і незаміщений аліл, і заміщений і незаміщений алкініл. У деяких варіантах реалізації, 2'-модифікації вибрані із замісників, що включають, але не обмежуючись цим: $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)_n(H)CH_3$ і $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, причому n і m дорівнюють від 1 до близько 10. Інші групи 2'-замісників також можуть бути вибрані з: C_1 - C_{12} алкіла; заміщеного алкіла; алкеніла; алкініла; алкарила; аралкіла; O -алкарила або O -аралкіла; SH ; SCH_3 ; OCN ; Cl ; Br ; CN ; CF_3 ; OCF_3 ; $SOCH_3$; SO_2CH_3 ; ONO_2 ; NO_2 ; N_3 ; NH_2 ; гетероциклоалкіла; гетероциклоалкарила; аміноалкіламіно; поліалкіламіно; заміщеного силіла; PHK -розщеплюючої групи; репортерної групи; інтеркалятора; груп для покращення фармакокінетичних властивостей; і груп для покращення фармакодинамічних властивостей антисмислової сполуки, а також інших замісників, що мають аналогічні властивості. У деяких варіантах реалізації, модифіковані

нуклеозиди включають бічний ланцюг 2'-МОЕ (дивись, наприклад, Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Таке 2'-МОЕ заміщення може бути описане як таке, що має покращувану зв'язуючу афінність у порівнянні з немодифікованими нуклеозидами і з іншими модифікованими нуклеозидами, такими як 2'- О-метил, О-пропіл і О-амінопропіл. Було також

показано, що олігонуклеотиди, що мають замісник 2'-МОЕ, є антисмисловими інгібіторами генної експресії з багатообіцяючими характеристиками для застосування *in vivo* (дивись, наприклад, Martin, P., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; і Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

При використанні в даному документі, "модифікований тетрагідропірановий нуклеозид" або "модифікований ТГП нуклеозид" позначає нуклеозид, що має шестичленний тетрагідропірановий "цукор", заміщаючий пентафуранозний залишок у нормальних нуклеозидах (замінник цукру). Модифіковані ТГП нуклеозиди включають, але не обмежуючись цим, так звані гекситолові нуклеїнові кислоти (ГНК), анітолові нуклеїнові кислоти (АНК), маннітолові нуклеїнові кислоти (МНК) (дивись Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. (2002) 10:841-854), фтор-ГНК (F-ГНК) або сполуки, що мають Формулу X:

Формула X:



причому незалежно для кожного із згаданого, щонайменше, одного тетрагідропіранового нуклеозидного аналога Формули X:

Bx є фрагментом гетероциклічної основи;

T₃ і T₄, кожен незалежно, є міжнуклеозидною зв'язуючою групою, що зв'язує тетрагідропірановий нуклеозидний аналог з антисмисловою сполукою або одним з T₃ і T₄, є міжнуклеозидною зв'язуючою групою, що зв'язує тетрагідропірановий нуклеозидний аналог з антисмисловою сполукою, а інший з T₃ і T₄ є H, гідрокси-захисною групою, зв'язаною зв'язаною групою або 5' або 3'-кінцевою групою;

q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ і q₇, кожен незалежно, є, H, C₁-C₆ алкілом, заміщеним C₁-C₆ алкілом, C₂-C₆ алкенілом, заміщеним C₂-C₆ алкенілом, C₂-C₆ алкінілом або заміщеним C₂-C₆ алкінілом; і

один з R₁ і R₂ є воднем, а інший вибраний з галогену, заміщеного або незаміщеного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)_nJ₁J₂, NJ₃C(=X)_nJ₁J₂ і CN, причому X є O, S або NJ₁, і кожен J₁, J₂ і J₃ незалежно є H або C₁-C₆ алкілом.

У деяких варіантах реалізації, представлені модифіковані ТГП нуклеозиди Формули X, в яких кожен q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t і q_u є H. У деяких варіантах реалізації, щонайменше, один з q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t і q_u є відмінним від H. У деяких варіантах реалізації, щонайменше, один з q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t і q_u є метилом. У деяких варіантах реалізації представлені ТГП нуклеозиди Формули X, в яких один з R₁ і R₂ є F. У деяких варіантах реалізації R₁ є фтором, а R₂ є H, R₁ є метокси, а R₂ є H, і R₁ є метоксиетокси, а R₂ є H.

При використанні в даному документі, "2'-модифікований нуклеозид" або "2'- заміщений нуклеозид" відноситься до нуклеозиду, що включає цукор, що містить замісник, у 2'-положенні фуранозного кільця, відмінний від H або OH. 2'-модифіковані нуклеозиди включають, але не обмежуючись цим, біциклічні нуклеозиди, в яких місток, що сполучає два вуглецеві атоми сахаронного кільця, сполучає 2' вуглець і інший вуглець цукрового кільця, а також нуклеозиди з немістковими 2' замісниками, такими як аліл, аміно, азидо, тіо, О-аліл, О-C₁-C₁₀ алкіл, -OCF₃, О-(CH₂)₂-O-CH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, О-(CH₂)₂-O-N(Rm)(Rn) або О-CH₂-C(=O)-N(Rm)(Rn), причому кожен Rm і Rn незалежно є H або заміщеним або незаміщеним C₁-C₁₀ алкілом. 2'-модифіковані нуклеозиди можуть додатково містити інші модифікації, наприклад, в інших положеннях цукру та/або в нуклеоснові.

При використанні в даному документі, "2'-F" відноситься до цукру, що містить фтор- групу в 2'-положенні.

При використанні в даному документі, "2'-OMe" або "2'-OCH₃", або "2'-О-метил", кожен відноситься до нуклеозиду, що включає цукор, що містить групу -OCH₃ у 2'- положенні цукрового кільця.

При використанні в даному документі, "олігонуклеотид" відноситься до сполуки, що містить множинну зв'язаних нуклеозидів. У деяких варіантах реалізації, один або декілька з множини нуклеозидів є модифікованими. У деяких варіантах реалізації, олігонуклеотид містить один або декілька рибонуклеозидів (РНК) і дезоксирибонуклеозидів (ДНК).

У даної області техніки відомо багато інших біциклічних і трициклічних кільцевих систем, замінюючих цукор, які можуть бути використані для модифікації нуклеозидів для впровадження в антисмислові сполуки (дивись, наприклад, оглядову статтю: Leumann, J. C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10, 841-854). Такі кільцеві системи можуть піддаватися різним додатковим заміщенням для посилення активності.

Фахівцям у даній області добре відомі способи отримання модифікованих цукрів.

У нуклеотидах, що мають модифіковані цукрові фрагменти, фрагменти нуклеоснови (природні, модифіковані або їх комбінації) зберігаються для гібридизації з відповідною мішенню нуклеїнової кислоти.

У деяких варіантах реалізації, антисмислові сполуки містять один або декілька нуклеотидів, що мають модифіковані цукрові фрагменти. У деяких варіантах реалізації, модифікований цукровий фрагмент є 2'-МОЕ. У деяких варіантах реалізації, 2'-МОЕ модифіковані нуклеотиди розташовані в мотиві химерного олігонуклеотида. У деяких варіантах реалізації, модифікований цукровий фрагмент є cEt. У деяких варіантах реалізації cEt модифіковані нуклеотиди розташовані в крилах мотиву химерного олігонуклеотида.

Композиції і способи складання фармацевтичних композицій

Антисмислові олігонуклеотиди можуть бути змішані з фармацевтично прийнятними активними або інертними речовинами для отримання фармацевтичних композицій або рецептур. Композиції і способи складання фармацевтичних композицій залежать від ряду критеріїв, включаючи, але не обмежуючись цим, спосіб введення, міру захворювання або дозу, що підлягає введенню.

Антисмислова сполука, направлена на нуклеїнову кислоту HBV, може бути використана у фармацевтичних композиціях шляхом змішування вказаної антисмислової сполуки з відповідним фармацевтично прийнятним розчинником або носієм. Фармацевтично прийнятний розчинник включає фосфатно-сольовий буферний розчин (PBS). PBS є розчинником, придатним для застосування в композиціях, що доставляються парентерально. Відповідно, в одному варіанті реалізації, що використовується в способах, описаних в даному документі, представлена фармацевтична композиція, що включає антисмислову сполуку, направлену на нуклеїнову кислоту HBV, і фармацевтично прийнятний розчинник. У деяких варіантах реалізації, фармацевтично прийнятний розчинник є PBS. У деяких варіантах реалізації, антисмисловою сполукою є антисмисловий олігонуклеотид.

Фармацевтичні композиції, що включають антисмислові сполуки, охоплюють будь-які фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри або солі таких складних ефірів, або будь-які інші олігонуклеотиди, які, при введенні тварині, включаючи людину, можуть забезпечувати (прямо або побічно) біологічно активний метаболіт або його залишок. Відповідно, наприклад, даний опис відноситься також до фармацевтично прийнятних солей антисмислових сполук, проліків, фармацевтично прийнятним солям таких проліків і іншим біоеквівалентам.

Фармацевтично прийнятні солі, що застосовуються, включають, але не обмежуючись цим, солі натрію і калію.

Проліки можуть включати впровадження додаткових нуклеозидів з одного або з обох кінців антисмислової сполуки, які розщеплюються під дією ендогенних нуклеаз в організмі, з утворенням активної антисмислової сполуки.

Кон'юговані антисмислові сполуки

Антисмислові сполуки можуть бути ковалентно пов'язані з одним або декількома фрагментами або кон'югатами, які підсилюють активність, клітинний розподіл або клітинне поглинання тих, антисмислових олігонуклеотидів, що утворюються. Типові кон'юговані групи включають фрагменти холестеринів і жирові фрагменти. Додаткові кон'юговані групи включають вуглеводи, фосфоліпіди, біотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахінон, акридин, флуоресцеїни, родаміни, кумарини і барвники.

Антисмислові сполуки можуть бути також модифіковані для отримання однієї або декількох стабілізуючих груп, які зазвичай приєднуються до одного або до обох кінців антисмислових сполук для посилення властивостей, таких як, наприклад, стійкість до дії нуклеаз. У стабілізуючі групи включені кеп-структури. Ці кінцеві модифікації захищають антисмислове сполуки, що має кінцеву нуклеїнову кислоту, від екзонуклеазного розщеплювання, і можуть сприяти доставці та/або локалізації в клітині. Кеп може бути присутнім на 5'-кінці (5'-кеп) або на 3'-кінці (3'-кеп), або може бути присутнім на обох кінцях. Кеп-структури добре відомі в даній області і

включають, наприклад, інвертовані дезокси-кепи з видаленими азотистими основами. Додаткові 3' і 5'-стабілізуючі групи, які можуть бути використані для закривання одного або обох кінців антисмислової сполуки, щоб забезпечити стійкість до дії нуклеаз, включають групи, описані в WO 03/004602, що опублікована 16 січня 2003 року.

5 Клітинна культура і обробка антисмисловими сполуками

Вплив антисмислових сполук на рівень, активність або експресію нуклеїнових кислот HBV може бути випробувана *in vitro* в різних типах клітин. Клітинні, використовувані для таких аналізів, доступні у продажу у комерційних постачальників (наприклад, American Type Culture Collection, Manassus, штат Вірджинія; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, штат Північна

10 Каліфорнія; Clonetics Corporation, Walkersville, штат Меріленд), і їх вирощують відповідно до інструкцій постачальника з використанням наявних у продажу реактивів (наприклад, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, штат Каліфорнія). Ілюстративні клітинні типи включають, але не обмежуючись цим, клітини HUVEC, клітини b.END, клітини HepG2, клітини Hep3B і первинні гепатоцити.

15 *In vitro* випробування антисмислових олігонуклеотидів

У даному документі описані способи обробки клітин антисмисловими олігонуклеотидами, які можуть бути модифіковані відповідним чином для обробки іншими антисмисловими сполуками.

Клітини можуть бути оброблені антисмисловими олігонуклеотидами, коли клітини досягають приблизно 60-80% злиття в культурі.

20 Один реагент, який зазвичай використовують для введення антисмислових олігонуклеотидів у вирощені клітини, включає катіонний ліпідний реагент трансфекції LIPOFECTIN (Invitrogen, Карлсбад, штат Каліфорнія). Антисмислові олігонуклеотиди можуть бути змішані з LIPOFECTIN у середовищі OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Карлсбад, штат Каліфорнія) для досягнення заданої кінцевої концентрації антисмислового олігонуклеотида і концентрації LIPOFECTIN, яка може

25 знаходитися в діапазоні від 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмислового олігонуклеотида.

Інший реагент, використаний для введення антисмислових олігонуклеотидів у вирощені клітини, включає LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Карлсбад, штат Каліфорнія). Антисмисловий олігонуклеотид може бути змішаний з LIPOFECTAMINE в середовищі OPTI-MEM 1 з пониженим вмістом сироватки (Invitrogen, Карлсбад, штат Каліфорнія) для досягнення заданої концентрації

30 антисмислового олігонуклеотида і концентрації LIPOFECTAMINE, яка може знаходитися в діапазоні від 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмислового олігонуклеотида.

Інші методики, використані для введення антисмислових олігонуклеотидів у вирощені клітини, включають електропорацію.

35 Клітини обробляють антисмисловими олігонуклеотидами стандартними способами. Клітини можуть бути зібрані через 16-24 години після обробки антисмисловим олігонуклеотидом, і в цей час вимірюють рівні РНК або білка цільових нуклеїнових кислот за способами, відомими в даній області техніки і описаними в даному документі. Як правило, при виконанні обробки в декількох екземплярах, дані представляють як середнє значення повторних обробок.

40 Використана концентрація антисмислового олігонуклеотида варіюється від однієї клітинної лінії до іншої. Способи визначення оптимальної концентрації антисмислового олігонуклеотида для конкретної клітинної лінії добре відомі в даній області. Антисмислові олігонуклеотиди, як правило, використовують у концентраціях від 1 нМ до 300 нМ, при трансфекції з LIPOFECTAMINE. Антисмислові олігонуклеотиди використовують у вищих концентраціях, від 625 до 20000 нМ, при трансфекції за допомогою електропорації.

45 Виділення РНК

Аналіз РНК може бути виконаний на загальній клітинній РНК або полі(А)+ мРНК. У даній області техніки відомі способи виділення РНК. РНК готують з використанням способів, добре відомих у даній області, наприклад, використовуючи реагент TRIzol (Invitrogen, Карлсбад, штат Каліфорнія) за методиками, рекомендованими виробником.

50 Аналіз інгібування рівнів або експресії мішені

Інгібування рівнів або експресії нуклеїнової кислоти HBV може бути проаналізовано різними способами, відомими в даній області. Наприклад, рівні цільової нуклеїнової кислоти можуть бути кількісно визначені, наприклад, нозерн-блоттингом, порівняльною полімеразною ланцюговою реакцією (ПЦР) або кількісною ПЦР у реальному часі. Аналіз РНК може бути виконаний на

55 загальній клітинній РНК або полі(А)+ мРНК. Способи виділення РНК добре відомі в даній області. Аналіз нозерн-блоттинга також є стандартним у даній області. Кількісна ПЦР у реальному часі може бути легко здійснена з використанням наявної в продажу системи виявлення послідовностей ABI PRISM 7600, 7700 або 7900 виробництва PE-Applied Biosystems, Фостер-ситі, штат Каліфорнія, яку використовують відповідно до інструкцій виробника.

60 Кількісний аналіз ПЦР у реальному часі рівнів цільової РНК

Кількісне визначення рівнів цільової РНК може бути здійснене кількісною ПЦР у реальному часі з використанням системи виявлення послідовностей ABI PRISM 7600, 7700 або 7900 (PE-Applied Biosystems, Фостер-ситі, штат Каліфорнія) за інструкціями виробника. Способи кількісної ПЦР у реальному часі добре відомі в даній області техніки.

5 Перед ПЦР у реальному часі, виділену РНК піддають реакції із зворотною транскриптазою (RT), внаслідок чого утворюється комплементарна ДНК (кДНК), яку потім використовують як субстрат для ампліфікації ПЦР у реальному часі. Реакції RT і ПЦР у реальному часі виконують послідовно в одній і тій самій лунці із зразком. Реактиви для RT і ПЦР у реальному часі можна придбати в компанії Invitrogen (Карлсбад, штат Каліфорнія). Реакції RT і ПЦР у реальному часі

10 виконують за способами, добре відомим фахівцям у даній області.

Кількості цільового гена (або РНК), отримані по ПЦР у реальному часі, нормалізують з використанням рівня експресії гена, експресія якого є постійною, такого як циклофілін А, або кількісним визначенням загальної РНК, використовуючи RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Карлсбад, штат Каліфорнія). Експресію циклофіліна А кількісно визначають по ПЦР у реальному часі, яку

15 здійснюють одночасно з мішенню, по черзі або окремо. Загальну РНК кількісно визначають з використанням реагенту для кількісного визначення РНК RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Юджин, штат Орегон). Способи кількісного визначення РНК за допомогою RIBOGREEN описані в публікації Jones, L.J., et al (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Для виміру флуоресценції RIBOGREEN використовують прилад CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems).

20 Зразки і праймери призначені для гібридизації з нуклеїновою кислотою HBV. Способи розробки зразків і праймерів для ПЦР у реальному часі добре відомі в даній області, і можуть включати застосування програмного забезпечення, такого як програма PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, Фостер-ситі, штат Каліфорнія).

Кількісний аналіз ПЦР в реальному часі рівнів цільової ДНК

25 Кількісне визначення рівнів цільової ДНК може бути здійснене кількісною ПЦР у реальному часі з використанням системи виявлення послідовностей ABI PRISM 7600, 7700 або 7900 (PE-Applied Biosystems, Фостер-ситі, штат Каліфорнія) за інструкціями виробника. Способи кількісної ПЦР у реальному часі добре відомі в даній області техніки.

Кількості цільового гена (або ДНК), отримані по ПЦР у реальному часі, нормалізують з

30 використанням рівня експресії гена, експресія якого є постійною, такого як циклофілін А, або кількісним визначенням загальної ДНК, використовуючи RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Карлсбад, штат Каліфорнія). Експресію циклофіліна А кількісно визначають по ПЦР у реальному часі, яку здійснюють одночасно з мішенню, по черзі або окремо.

Загальну ДНК кількісно визначають з використанням реагенту для кількісного визначення РНК RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Юджин, штат Орегон). Способи кількісного визначення ДНК за допомогою RIBOGREEN описані в публікації Jones, L.J., et al (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Для виміру флуоресценції RIBOGREEN використовують прилад

35 CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems).

Зразки і праймери призначені для гібридизації з нуклеїновою кислотою HBV. Способи розробки зразків і праймерів для ПЦР у реальному часі добре відомі в даній області, і можуть включати застосування програмного забезпечення, такого як програма PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, Фостер-ситі, штат Каліфорнія).

Аналіз рівнів білка

45 Антисмислове інгібування нуклеїнових кислот HBV може бути визначене виміром рівнів білка HBV. Рівні білка HBV можуть бути оцінені або кількісно визначені різними способами, добре відомими в даній області, такими як імуопреципітація, аналіз вестерн- блоттинга (імуоблоттинг), імуоферментний твердофазний аналіз (ELISA), кількісні аналізи білка, аналізи активності білка (наприклад, аналізи активності каспази), імуногістохімія, імуоцитохімія або сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS). Антитіла, направлені на мішень, можуть

50 бути ідентифіковані і отримані з різних джерел, таких як каталог антитіл MSRS (Aerie Corpora_{tion}, Бірмінгем, штат Мічіган), або можуть бути отримані стандартними способами отримання моноклональних або поліклональних антитіл, добре відомими в даній області.

In vivo дослідження антисмислових сполук

Антисмислові сполуки, наприклад, антисмислові олігонуклеотиди, випробовують на

55 тваринах для оцінки їх здатності інгібувати експресію HBV і викликати фенотипічні зміни. Випробування може бути виконане на здорових тваринах або в експериментальних моделях захворювань. Для введення тваринам, антисмислові олігонуклеотиди складають у композицію у фармацевтично прийнятному розчиннику, такому як фосфатно-сольовий буферний розчин. Введення включає парентеральні шляхи введення, такі як внутрішньочеревне,

60 внутрішньовенне, підшкірне, інтратекальне і інтрацеребровентрикулярне. Розрахунок дози

антисмислового олігонуклеотида і частоти доз знаходиться в рамках можливостей фахівців у даній області і залежить від таких факторів, як спосіб введення і маса тіла тварини. Після періоду обробки антисмисловими олігонуклеотидами, РНК виділяють з печінкової тканини і вимірюють зміни експресії нуклеїнової кислоти HBV. Вимірюють також зміни рівнів ДНК HBV. Вимірюють також зміни рівнів білка HBV. Вимірюють також зміни рівнів HBeAg HBV. Вимірюють також зміни рівнів HBsAg HBV.

Деякі показання

У деяких варіантах реалізації, в даному документі представлені способи, сполуки і композиції для лікування пацієнта, що включають введення однієї або декількох фармацевтичних композицій, представлених у даному документі. У деяких варіантах реалізації, пацієнт страждає на HBV-пов'язаний стан. У деяких варіантах реалізації, хронічна інфекція HBV, запалення, фіброз, цироз, рак печінки, серозний гепатит, жовтяниця, рак печінки, запалення печінки, фіброз печінки, цироз печінки, печінкова недостатність, дифузне гепатоцелюлярне запальне захворювання, гепатоцитарний синдром, серозний гепатит і віремія HBV. У деяких варіантах реалізації, HBV-пов'язаний стан може включати будь-яке або все з наступних: хворобу, схожу на грип, слабкість, болі, головний біль, жар, втрату апетиту, діарею, жовтяницю, нудоту і блювоту, біль в області печінки, стул земляного або сірого кольору, свербіж по всьому тілу і сечу темного кольору, у поєднанні з позитивним тестом на присутність вірусу гепатиту В, вірусного антигена гепатиту В або позитивним тестом на присутність антитіла, специфічного до вірусного антигена гепатиту В. У деяких варіантах реалізації, пацієнт має ризик HBV-пов'язаного стану. Сюди входять пацієнти, які мають один або декілька факторів ризику для розвитку HBV-пов'язаного стану, включаючи статеві стосунки з пацієнтом, інфікованим вірусом гепатиту В, мешкання в одному будинку з пацієнтом з хронічною інфекцією вірусу гепатиту В, дія крові людини, інфікованої вірусом гепатиту В, ін'єкція заборонених ліків, захворювання гемофілією і відвідини місць поширення гепатиту В. У деяких варіантах реалізації, пацієнта визначають як такого, що потребує лікування HBV-пов'язаного стану. У деяких варіантах реалізації, в даному документі представлені способи профілактичного зниження експресії HBV у пацієнта. Деякі варіанти реалізації включають лікування пацієнта, який потребує цього, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективною кількістю антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV.

За рахунок перетину шляхів передачі, багато людей піддаються дії вірусу гепатиту В (HBV) і вірусу гепатиту С (HCV), і менша частина є хронічно інфікованою обома вірусами, особливо в таких регіонах, як Азія, де HBV є ендемічним. За оцінками, до 10% людей з HCV можуть також страждати HBV, тоді як, ймовірно, 20% людей з HBV інфіковано також HCV. Проте лікування гепатиту В або гепатиту С у пацієнтів, інфікованих одночасно HBV-HCV, не було добре вивчено. Лікування ускладнюється тим фактом, що HCV і HBV інгібують реплікацію один одного (хоча ця взаємодія спостерігалася не у всіх дослідженнях). Отже, лікування, яке повністю пригнічує HBV, може потенційно знижувати рецидив HCV або навпаки. Тому сполуки і композиції, описані в даному документі, можуть бути переважно використані для лікування пацієнтів, інфікованих одночасно HBV і HCV. Приклади можливостей лікування гепатиту С (HCV) включають інтерферони, наприклад, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-2a і інтерферон альфакон-1. Рідша частота дозування інтерферону може бути досягнута при використанні пегільованого інтерферону (інтерферону, приєднаного до поліетиленглікольного фрагмента, що покращує його фармакокінетичний профіль). Було також показано, що комплексна терапія з інтерфероном альфа-2b (пегільованим і непегільованим) і рибавирином є переважною для деяких груп пацієнтів. Інші засоби, розроблені на даний час, включають інгібітори реплікації РНК HCV (наприклад, серії VP50406 виробництва ViroPharma), антисмислові агенти HCV, терапевтичні вакцини HCV, інгібітори протеази HCV, інгібітори гелікази HCV і терапію антитілами HCV (моноклональними або поліклональними).

У деяких варіантах реалізації, лікування способами, сполуками і композиціями, описаними в даному документі, застосовно для запобігання HBV-пов'язаного стану, обумовленого наявністю вірусу гепатиту В. У деяких варіантах реалізації, лікування способами, сполуками і композиціями, описаними в даному документі, застосовно для запобігання HBV-пов'язаного стану.

В одному варіанті реалізації, введення терапевтично ефективною кількістю антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV, супроводжується контролем рівнів мРНК HBV у сироватці пацієнта для визначення реакції пацієнта на введення антисмислової сполуки. У деяких варіантах реалізації, введення терапевтично ефективною кількістю антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV, супроводжується контролем рівнів ДНК HBV у сироватці пацієнта для визначення реакції пацієнта на введення антисмислової сполуки. У

деяких варіантах реалізації, введення терапевтично ефективної кількості антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV, супроводжується контролем рівнів білка HBV у сироватці пацієнта для визначення реакції пацієнта на введення антисмислової сполуки. У деяких варіантах реалізації, введення терапевтично ефективної кількості антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV, супроводжується контролем рівнів антигена S HBV (HbsAg) у сироватці пацієнта для визначення реакції пацієнта на введення антисмислової сполуки. У деяких варіантах реалізації, введення терапевтично ефективної кількості антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV, супроводжується контролем рівнів антигена E HBV (HBeAg) у сироватці пацієнта для визначення реакції пацієнта на введення антисмислової сполуки. Реакцію пацієнта на введення антисмислової сполуки лікар використовує для визначення кількості і тривалості терапевтичного втручання.

У деяких варіантах реалізації, введення антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV, призводить до зниження експресії HBV, щонайменше, на 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 або 99%, або в діапазоні, визначеному двома з цих значень. У деяких варіантах реалізації, введення антисмислової сполуки, направленої на нуклеїнову кислоту HBV, призводить до зменшення симптомів, пов'язаних з HBV-пов'язаним станом, і до зниження HBV-пов'язаних маркерів у крові. У деяких варіантах реалізації, введення антисмислової сполуки HBV знижує рівні РНК HBV, рівні ДНК HBV, рівні білка HBV, рівні HbsAg або рівні HBeAg, щонайменше, на 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 або 99%, або в діапазоні, визначеному двома з цих значень.

У деяких варіантах реалізації, фармацевтичні композиції, що містять антисмислову сполуку, направлену на HBV, використовують для отримання лікарських засобів для лікування пацієнта, страждаючого на або сприйнятливо до HBV-пов'язаного стану.

Деякі комплексні терапії

У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, вводять спільно з одним або декількома іншими фармацевтичними засобами. У деяких варіантах реалізації, такі один або декілька інших фармацевтичних засобів призначені для лікування того ж самого захворювання, розладу або стану, що і одна або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі. У деяких варіантах реалізації, такі один або декілька інших фармацевтичних засобів призначені для лікування іншого захворювання, розладу або стану, ніж одна або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі. У деяких варіантах реалізації, такі один або декілька інших фармацевтичних засобів призначені для лікування небажаної побічної дії однієї або декількох фармацевтичних композицій, представлених у даному документі. У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, вводять спільно з іншим фармацевтичним засобом для лікування небажаної дії цього іншого фармацевтичного засобу. У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, вводять спільно з іншим фармацевтичним засобом для отримання комбінаційного ефекту. У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, вводять спільно з іншим фармацевтичним засобом для отримання синергетичного ефекту.

У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, і один або декілька інших фармацевтичних засобів вводять одночасно. У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, і один або декілька інших фармацевтичних засобів вводять у різний час. У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, і один або декілька інших фармацевтичних засобів готують разом в одній композиції. У деяких варіантах реалізації, одну або декілька фармацевтичних композицій, представлених у даному документі, і один або декілька інших фармацевтичних засобів готують окремо. У деяких варіантах реалізації, описані антисмислові олігонуклеотиди вводять у комбінації з HCV агентом. У наступних варіантах реалізації, HCV сполуки вводять одночасно з антисмисловою сполукою; у інших варіантах реалізації, HCV сполуки вводять окремо; так, щоб дози HCV агента і антисмислової сполуки перекривалися, за часом, в організмі пацієнта. У родинних варіантах реалізації, агент HCV може бути вибраний з інтерферону альфа-2b, інтерферону альфа-2a і інтерферону альфакон-1 (пегільованого і не пегільованого); рибавірина; інгібітора реплікації РНК HCV (наприклад, серії VP50406 виробництва ViroPharma); антисмислового агента HCV; терапевтичної вакцини HCV; інгібітора протеази HCV; інгібітора гелікази HCV; і терапії HCV антитілами (моноклональними або поліклональними антитілами).

У інших варіантах реалізації, антисмислова сполука HBV за даним винаходом може бути введена пацієнтові, інфікованому HBV, у комбінації з одним або декількома HBV

терапевтичними засобами, причому один або декілька HBV терапевтичних засобів можуть бути введені у тій же лікарській композиції, що і сполуки антисмислового олігонуклеотида HBV, або можуть бути введені в окремі композиції. Один або декілька HBV терапевтичних засобів можуть бути введені одночасно із сполукою антисмислового олігонуклеотида HBV, або можуть
 5 бути введені окремо, так, щоб дози сполуки антисмислового олігонуклеотида HBV і терапевтичного агента HBV перекривалися, за часом, в організмі пацієнта. У родинних варіантах реалізації, один або декілька HBV терапевтичних засобів можуть бути вибрані з інтерферону альфа-2b, інтерферону альфа-2a і інтерферону альфакон-1 (пегільованого і не пегільованого), рибавірина; інгібітора реплікації РНК HBV; другої антисмислової сполуки HBV;
 10 терапевтичної вакцини HBV; профілактичної вакцини HBV; ламівудина (ЗТС); ентекавіра (ЕТВ); тенофовіра; телбівудина (LdT); адефовіра; і терапії HBV антитілами (моноклональними або поліклональними).

ПРИКЛАДИ

Виключення обмеження даного опису і включення шляхом посилання

15 Хоча деякі сполуки, композиції і способи, описані в даному документі, були описані з особливостями відповідно до деяких варіантів реалізації, наступні приклади слугують лише для ілюстрації сполук, описаних у даному документі, і не призначені для їх обмеження. Кожне посилання, що цитується в даній заявці, включене в даний документ шляхом посилання в повному обсязі.

20 Приклад 1: Антисмислове інгібування вірусної мРНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами МОЕ

Антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV *in vitro*. Культивовані клітини HepG2.2.15 при щільності 25000 клітин на лунку трансфікували за допомогою електропорації
 25 15000 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділили з клітин і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Набір вірусних затравкових зондів RTS3370 (пряма послідовність CTTGGTCATGGGCCATCAG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 2; зворотна послідовність CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, у даному документі позначена як SEQ ID NO:

30 3; послідовність зонда TGCGTGGAACCTTTTCGGCTCC, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 4) використовували для виміру рівнів мРНК. Рівні мРНК HBV скоректовували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

35 Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди у Таблиці 1 розробили як 5- 10-5 МОЕ химерні олігонуклеотиди або 3-10-4 МОЕ химерні олігонуклеотиди. 5-10-5 МОЕ химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по п'ять нуклеозидів. 3-10-4 МОЕ химерні олігонуклеотиди мають 17 нуклеозидів у
 40 довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'- дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять три і 4 нуклеозида, відповідно. Кожен нуклеозид у 5' сегменті крила, і кожен нуклеозид в 3' сегменті крила має МОЕ модифікацію цукру. Кожен нуклеозид у центральному сегменті геп має дезокси-цукрову модифікацію. Міжнуклеозидні зв'язки в кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S)
 45 зв'язками. Всі цитозинові залишки в кожному химерному олігонуклеотиді є 5-метилцитозинами.

"Вірусний цільовий сайт ініціації" вказує 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" вказує 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Колонка "мотив" вказує структуру геп і крил кожного химерного олігонуклеотида.
 50 Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований у Таблиці 1, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1).

Таблиця 1

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	ISIS №	Послідовність	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
245	261	510088	CCACGAGTCTAGACTCT	3-10-4	55	5
250	266	510089	GTCCACCACGAGTCTAG	3-10-4	59	6
251	267	510090	AGTCCACCACGAGTCTA	3-10-4	60	7
252	268	510091	AAGTCCACCACGAGTCT	3-10-4	47	8
253	269	510092	GAAGTCCACCACGAGTC	3-10-4	59	9
254	270	510093	AGAAGTCCACCACGAGT	3-10-4	32	10
255	271	510094	GAGAAGTCCACCACGAG	3-10-4	41	11
256	272	510095	AGAGAAGTCCACCACGA	3-10-4	44	12
257	273	510096	GAGAGAAGTCCACCACG	3-10-4	54	13
258	274	510097	TGAGAGAAGTCCACCAC	3-10-4	57	14
384	400	510098	TGATAAAACGCCGCAGA	3-10-4	55	15
385	401	510099	ATGATAAAACGCCGCAG	3-10-4	59	16
411	427	510100	GGCATAGCAGCAGGATG	3-10-4	85	17
412	428	510101	AGGCATAGCAGCAGGAT	3-10-4	51	18
413	429	510102	GAGGCATAGCAGCAGGA	3-10-4	69	19
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	5-10-5	74	20
414	430	510103	TGAGGCATAGCAGCAGG	3-10-4	12	21
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	5-10-5	71	22
415	431	510104	ATGAGGCATAGCAGCAG	3-10-4	69	23
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	5-10-5	78	24
416	432	510105	GATGAGGCATAGCAGCA	3-10-4	69	25
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	5-10-5	72	26
417	433	510106	AGATGAGGCATAGCAGC	3-10-4	77	27
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	5-10-5	15	28
418	434	510107	AAGATGAGGCATAGCAG	3-10-4	69	29
419	435	510108	GAAGATGAGGCATAGCA	3-10-4	59	30
420	436	510109	AGAAGATGAGGCATAGC	3-10-4	0	31
421	437	510110	AAGAAGATGAGGCATAG	3-10-4	38	32
457	473	510111	ACGGGCAACATACCTTG	3-10-4	62	33
639	658	146784	CTGAGGCCCACTCCCATAGG	5-10-5	5	34
639	655	510112	AGGCCCACTCCCATAGG	3-10-4	44	35
640	656	510113	GAGGCCCACTCCCATAG	3-10-4	27	36
641	657	510114	TGAGGCCCACTCCCATA	3-10-4	44	37
642	658	510115	CTGAGGCCCACTCCCAT	3-10-4	52	38
687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	5-10-5	89	39
687	703	510116	ACCACTGAACAAATGGC	3-10-4	89	40
688	704	510117	AACCACTGAACAAATGG	3-10-4	69	41
689	705	510118	GAACCACTGAACAAATG	3-10-4	63	42
690	706	510119	CGAACCACTGAACAAAT	3-10-4	74	43
738	754	510120	ACCACATCATCCATATA	3-10-4	71	44
1176	1192	510121	TCAGCAAACACTTGGCA	3-10-4	73	45
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	5-10-5	76	46
1778	1794	510122	TTATGCCTACAGCCTCC	3-10-4	76	47
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	5-10-5	72	48
1779	1795	510123	TTTATGCCTACAGCCTC	3-10-4	75	49
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	5-10-5	75	50
1780	1796	510124	ATTTATGCCTACAGCCT	3-10-4	73	51
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	5-10-5	72	52
1781	1797	510125	AATTTATGCCTACAGCC	3-10-4	69	53

Таблиця 1

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	ISIS №	Послідовність	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1782	1798	510126	CAATTTATGCCTACAGC	3-10-4	59	54
1783	1799	510127	CCAATTTATGCCTACAG	3-10-4	58	55
1784	1800	510128	ACCAATTTATGCCTACA	3-10-4	60	56
1822	1838	510129	AGGCAGAGGTGAAAAAG	3-10-4	47	57
1823	1839	510130	TAGGCAGAGGTGAAAAA	3-10-4	30	58
1865	1884	509936	GCACAGCTTGGAGGCTTGAA	5-10-5	39	59
1865	1881	510131	CAGCTTGGAGGCTTGAA	3-10-4	4	60
1866	1885	509937	GGCACAGCTTGGAGGCTTGA	5-10-5	35	61
1866	1882	510132	ACAGCTTGGAGGCTTGA	3-10-4	0	62
1867	1886	505370	AGGCACAGCTTGGAGGCTTG	5-10-5	36	63
1867	1883	510133	CACAGCTTGGAGGCTTG	3-10-4	12	64
1868	1887	509938	AAGGCACAGCTTGGAGGCTT	5-10-5	7	65
1868	1884	510134	GCACAGCTTGGAGGCTT	3-10-4	20	66
1869	1888	509939	CAAGGCACAGCTTGGAGGCT	5-10-5	36	67
1869	1885	510135	GGCACAGCTTGGAGGCT	3-10-4	22	68
1870	1889	505371	CCAAGGCACAGCTTGGAGGC	5-10-5	35	69
1870	1886	510136	AGGCACAGCTTGGAGGC	3-10-4	14	70
1871	1887	510137	AAGGCACAGCTTGGAGG	3-10-4	0	71
1872	1888	510138	CAAGGCACAGCTTGGAG	3-10-4	6	72
1873	1889	510139	CCAAGGCACAGCTTGA	3-10-4	17	73
1918	1934	510140	GCTCCAAATTCTTTATA	3-10-4	59	74
2378	2397	509940	TCTGCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	10	75
2378	2394	510141	GCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	5	76
2379	2395	510142	TGCGAGGCGAGGGAGTT	3-10-4	0	77
2380	2396	510143	CTGCGAGGCGAGGGAGT	3-10-4	8	78
2381	2397	510144	TCTGCGAGGCGAGGGAG	3-10-4	17	79
2820	2836	510145	TTCCCAAGAATATGGTG	3-10-4	22	80
2821	2837	510146	GTTCCCAAGAATATGGT	3-10-4	11	81
2822	2838	510147	TGTTCCCAAGAATATGG	3-10-4	21	82

Приклад 2: Антисмислове інгібування вірусної мРНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами МОЕ

- Додаткові антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV in vitro. Культивовані клітини HepG2.2.15 при щільності 25000 клітин на лунку трансфікували за допомогою електропорації 15000 nM антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділили з клітин і виміряли рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3370. RTS3370 виявив первинну мРНК і вторинні частини транскриптів мРНК pre-S1, pre-S2 і pre-C. Химерні олігонуклеотиди випробували також з додатковими наборами затравкових зондів. Набір вірусних затравкових зондів RTS3371 (пряма послідовність CCAAACCTTCGGACGGAAA, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 311; зворотна послідовність TGAGGCCCACTCCCATAGG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 312; послідовність зонда CCCATCATCCTGGGCTTTCGGAAAAT, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 313) також використовували для вимірювання рівнів мРНК. RTS3371 виявив первинну мРНК і вторинні частини транскриптів мРНК pre-S1, pre-S2 і pre-C, аналогічні RTS3370, але в інших областях. Набір вірусних затравкових зондів RTS3372 (пряма послідовність ATCCTATCAACACTTCGGAAACT, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 314; зворотна послідовність CGACGCGGCGATTGAG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 315; послідовність зонда AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 316) використовували для виміру рівнів мРНК. RTS3372 виявив первинну геномну

послідовність. Набір вірусних затравкових зондів RTS3373MGB (пряма послідовність CCGACCTTGAGGCATACTTCA, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 317; зворотна послідовність AATTTATGCCTACAGCCTCCTAGTACA, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 318; послідовність зонда TTAAAGACTGGGAGGAGTTG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 319) використовували для виміру рівнів мРНК. RTS3373MGB виявив первинну мРНК і вторинні частини транскриптів мРНК pre-S1, pre-S2, pre-C і pre-X.

Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди у Таблиці 2 розробили як 5- 10-5 МОЕ химерні олігонуклеотиди або 3-10-3 МОЕ химерні олігонуклеотиди, або 2-10-2 МОЕ химерні олігонуклеотиди. 5-10-5 МОЕ химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по п'ять нуклеозидів. 3-10-3 МОЕ химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по три нуклеозида. 2-10-2 МОЕ химерні олігонуклеотиди мають 14 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по два нуклеозида. Кожен нуклеозид у 5' сегменті крила, і кожен нуклеозид у 3' сегменті крила має МОЕ модифікацію цукру. Кожен нуклеозид у центральному сегменті геп має дезокси- цукрову модифікацію. Міжнуклеозидні зв'язки в кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Всі цитозинові залишки в кожному химерному олігонуклеотиді є 5-метилцитозини.

"Сайт ініціації" вказує 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Термінуючий сайт" вказує 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Колонка "мотив" вказує структуру геп і крил кожного химерного олігонуклеотида. Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований у Таблиці 2, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1).

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
58	77	146779	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	76	80	82	81	5-10-5	83
58	71	510019	GAGCCACCAGCAGG	38	32	45	31	2-10-2	84
61	80	505314	CCTGAACTGGAGCCAC CAGC	68	71	67	66	5-10-5	85
62	77	509941	GAAGTGGAGCCACCAG	36	32	71	53	3-10-3	86
196	215	505315	AAAAACCCCGCCTGTACAC	69	74	80	88	5-10-5	87
199	218	505316	AAGAAAAACCCCGCCTGTAA	60	60	64	64	5-10-5	88
205	224	505317	GTCAACAA GAAAAACC CCGC	85	83	79	85	5-10-5	89
228	241	510020	GTATTGTGAGGATT	28	18	0	16	2-10-2	90

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
229	242	510021	GGTATTGTG AGGAT	40	37	19	34	2-10-2	91
244	263	146821	CACCACGA GTCTAGACT CTG	74	73	62	75	5-10-5	92
245	260	509942	CACGAGTC TAGACTCT	18	15	45	46	3-10-3	93
245	258	510022	CGAGTCTA GACTCT	32	26	23	19	2-10-2	94
246	261	509943	CCACGAGT CTAGACTC	34	35	63	60	3-10-3	95
247	266	505318	GTCCACCA CGAGTCTA GACT	75	77	64	75	5-10-5	96
250	269	509921	GAAGTCCA CCACGAGT CTAG	46	46	39	40	5-10-5	97
250	265	509944	TCCACCAC GAGTCTAG	38	39	65	59	3-10-3	98
251	270	509922	AGAAGTCC ACCACGAG TCTA	55	56	17	38	5-10-5	99
251	266	509945	GTCCACCA CGAGTCTA	34	35	64	51	3-10-3	100
252	271	509923	GAGAAGTC CACCACGA GTCT	39	38	39	33	5-10-5	101
252	267	509946	AGTCCACC ACGAGTCT	47	51	50	45	3-10-3	102
253	272	505319	AGAGAAGT CCACCACG AGTC	88	83	80	78	5-10-5	103
253	268	509947	AAGTCCAC CACGAGTC	46	50	56	46	3-10-3	104
254	273	509924	GAGAGAAG TCCACCAC GAGT	43	40	49	44	5-10-5	105
254	269	509948	GAAGTCCA CCACGAGT	41	46	51	44	3-10-3	106
254	267	510023	AGTCCACC ACGAGT	41	32	47	48	2-10-2	107
255	274	509925	TGAGAGAA GTCCACCA CGAG	50	57	55	55	5-10-5	108
255	270	509949	AGAAGTCC ACCACGAG	40	41	52	34	3-10-3	109
255	268	510024	AAGTCCAC CACGAG	26	29	19	23	2-10-2	110
256	275	505320	TTGAGAGA AGTCCACC	51	57	55	66	5-10-5	111

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			ACGA						
256	271	509950	GAGAAGTC CACCACGA	30	31	43	33	3-10-3	112
256	269	510025	GAAGTCCA CCACGA	44	38	53	54	2-10-2	113
257	270	510026	AGAAGTCC ACCACG	39	42	32	25	2-10-2	114
258	273	509952	GAGAGAAG TCCACCAC	54	52	60	48	3-10-3	115
258	271	510027	GAGAAGTC CACCAC	29	30	25	19	2-10-2	116
259	274	509953	TGAGAGAA GTCCACCA	39	44	47	38	3-10-3	117
259	272	510028	AGAGAAGT CCACCA	31	29	3	15	2-10-2	118
260	273	510029	GAGAGAAG TCCACC	21	19	23	18	2-10-2	119
261	274	510030	TGAGAGAA GTCCAC	16	22	21	20	2-10-2	120
262	281	505321	AGAAAATT GAGAGAAG TCCA	53	58	52	56	5-10-5	121
265	284	505322	CCTAGAAA ATTGAGAG AAGT	62	65	69	67	5-10-5	122
293	312	505323	ATTTTGGCC AAGACACA CGG	86	84	81	85	5-10-5	123
296	315	505324	CGAATTTTG GCCAAGAC ACA	67	67	69	64	5-10-5	124
302	321	505325	GGA CTGCG AATTTTGGC CAA	77	75	73	76	5-10-5	125
360	379	505326	TCCAGCGA TAACCAGG ACAA	89	90	77	91	5-10-5	126
366	385	505327	GACACATC CAGCGATA ACCA	83	85	75	86	5-10-5	127
369	388	505328	GCAGACAC ATCCAGCG ATAA	65	68	49	57	5-10-5	128
384	399	509954	GATAAAAC GCCGCAGA	37	46	53	35	3-10-3	129
384	397	510031	TAAAACGC CGCAGA	36	36	33	33	2-10-2	130
385	398	510032	ATAAAACG CCGCAG	12	7	19	15	2-10-2	131
386	401	509955	ATGATAAA	49	55	57	53	3-10-3	132

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			ACGCCGCA						
386	399	510033	GATAAAAC GCCGCA	39	39	45	37	2-10-2	133
387	400	510034	TGATAAAA CGCCGC	40	37	29	39	2-10-2	134
388	401	510035	ATGATAAA ACGCCG	22	24	9	22	2-10-2	135
411	430	505329	TGAGGCAT AGCAGCAG GATG	60	64	47	55	5-10-5	136
411	426	509956	GCATAGCA GCAGGATG	62	64	71	60	3-10-3	137
411	424	510036	ATAGCAGC AGGATG	44	34	30	48	2-10-2	138
412	431	509926	ATGAGGCA TAGCAGCA GGAT	45	54	71	62	5-10-5	139
412	427	509957	GGCATAGC AGCAGGAT	72	75	80	71	3-10-3	140
412	425	510037	CATAGCAG CAGGAT	29	24	24	20	2-10-2	141
413	432	509927	GATGAGGC ATAGCAGC AGGA	54	58	54	49	5-10-5	142
413	428	509958	AGGCATAG CAGCAGGA	63	66	68	64	3-10-3	143
413	426	510038	GCATAGCA GCAGGA	55	54	37	46	2-10-2	144
414	433	505330	AGATGAGG CATAGCAG CAGG	85	87	74	82	5-10-5	20
414	429	509959	GAGGCATA GCAGCAGG	64	64	80	68	3-10-3	145
414	427	510039	GGCATAGC AGCAGG	58	54	41	45	2-10-2	146
415	430	509960	TGAGGCAT AGCAGCAG	59	59	66	64	3-10-3	147
415	428	510040	AGGCATAG CAGCAG	58	55	38	41	2-10-2	148
416	431	509961	ATGAGGCA TAGCAGCA	56	54	65	56	3-10-3	149
416	429	510041	GAGGCATA GCAGCA	64	62	64	57	2-10-2	150
417	432	509962	GATGAGGC ATAGCAGC	57	52	58	49	3-10-3	151
417	430	510042	TGAGGCAT AGCAGC	48	50	55	48	2-10-2	152
418	433	509963	AGATGAGG CATAGCAG	50	52	64	51	3-10-3	153
418	431	510043	ATGAGGCA	36	31	36	26	2-10-2	154

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			TAGCAG						
419	434	509964	AAGATGAG GCATAGCA	48	47	72	65	3-10-3	155
419	432	510044	GATGAGGC ATAGCA	44	28	0	14	2-10-2	156
420	435	509965	GAAGATGA GGCATAGC	45	41	65	62	3-10-3	157
420	433	510045	AGATGAGG CATAGC	41	43	37	29	2-10-2	158
421	436	509966	AGAAGATG AGGCATAG	32	29	64	51	3-10-3	159
421	434	510046	AAGATGAG GCATAG	21	18	26	27	2-10-2	160
422	437	509967	AAGAAGAT GAGGCATA	21	17	55	46	3-10-3	161
422	435	510047	GAAGATGA GGCATA	25	24	23	25	2-10-2	162
423	436	510048	AGAAGATG AGGCAT	21	17	25	19	2-10-2	163
424	437	510049	AAGAAGAT GAGGCA	17	11	38	27	2-10-2	164
454	473	505331	ACGGGCAA CATACCTTG ATA	55	57	65	60	5-10-5	165
457	476	505332	CAAACGGG CAACATAC CTTG	73	77	77	74	5-10-5	166
457	472	509968	CGGGCAAC ATACCTTG	60	61	73	70	3-10-3	167
458	473	509969	ACGGGCAA CATACCTT	58	63	64	58	3-10-3	168
458	471	510050	GGGCAACA TACCTT	58	56	57	46	2-10-2	169
459	472	510051	CGGGCAAC ATACCT	49	43	47	37	2-10-2	170
460	473	510052	ACGGGCAA CATACC	50	50	54	51	2-10-2	171
463	482	505333	AGAGGACA AACGGGCA ACAT	64	68	64	71	5-10-5	172
466	485	505334	ATTAGAGG ACAAACGG GCAA	59	62	42	69	5-10-5	173
472	491	505335	CCTGGAATT AGAGGACA AAC	78	81	73	86	5-10-5	174
475	494	505336	GATCCTGG AATTAGAG GACA	56	65	61	72	5-10-5	175
639	654	509970	GGCCCACT	38	55	74	48	3-10-3	176

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			CCCATAGG						
641	656	509971	GAGGCCCA CTCCATA	30	46	77	54	3-10-3	177
642	657	509972	TGAGGCC ACTCCCAT	58	57	84	66	3-10-3	178
643	658	509973	CTGAGGCC CACTCCCA	38	53	70	66	3-10-3	179
670	689	146823	GGCACTAG TAAACTGA GCCA	61	64	63	63	5-10-5	180
670	685	509974	CTAGTAAA CTGAGCCA	71	71	78	80	3-10-3	181
670	683	510053	AGTAACT GAGCCA	49	48	52	53	2-10-2	182
671	684	510054	TAGTAAAC TGAGCC	41	38	19	30	2-10-2	183
672	685	510055	CTAGTAAA CTGAGC	25	27	42	47	2-10-2	184
673	692	505337	AATGGCAC TAGTAAAC TGAG	34	46	49	52	5-10-5	185
679	698	505338	TGAACAAA TGGCACTA GTAA	74	77	71	80	5-10-5	186
682	701	505339	CACTGAAC AAATGGCA CTAG	82	83	71	82	5-10-5	187
687	702	509975	CCACTGAA CAAATGGC	72	73	76	80	3-10-3	188
688	707	505340	ACGAACCA CTGAACAA ATGG	69	69	78	76	5-10-5	189
688	703	509976	ACCACTGA ACAAATGG	47	48	67	65	3-10-3	190
689	704	509977	AACCACTG AACAAATG	33	33	39	41	3-10-3	191
690	705	509978	GAACCACT GAACAAAT	50	49	63	48	3-10-3	192
691	710	505341	CCTACGAA CCACTGAA CAAA	64	70	70	72	5-10-5	193
691	706	509979	CGAACCAC TGAACAAA	67	66	78	77	3-10-3	194
691	704	510056	AACCACTG AACAAA	36	36	23	32	2-10-2	195
692	705	510057	GAACCACT GAACAA	45	44	51	43	2-10-2	196
693	706	510058	CGAACCAC TGAACA	59	52	48	49	2-10-2	197
697	716	505342	GAAAGCCC	76	80	73	83	5-10-5	198

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			TACGAACC ACTG						
738	753	509980	CCACATCAT CCATATA	40	33	62	54	3-10-3	199
738	751	510059	ACATCATCC ATATA	19	9	30	27	2-10-2	200
739	754	509981	ACCACATC ATCCATAT	76	78	93	85	3-10-3	201
739	752	510060	CACATCATC CATAT	45	35	24	17	2-10-2	202
740	753	510061	CCACATCAT CCATA	52	49	43	40	2-10-2	203
741	754	510062	ACCACATC ATCCAT	44	45	48	47	2-10-2	204
756	775	505343	TGTACAGA CTTGGCCCC CAA	47	56	55	68	5-10-5	205
823	842	505344	AGGGTTTA AATGTATA CCCA	66	71	64	72	5-10-5	206
1170	1189	505345	GCAAACAC TTGGCACA GACC	76	80	35	70	5-10-5	207
1176	1191	509982	CAGCAAAC ACTTGGCA	42	44	56	54	3-10-3	208
1177	1192	509983	TCAGCAAA CACTTGGC	60	54	74	70	3-10-3	209
1259	1278	505346	CCGCAGTA TGGATCGG CAGA	88	82	57	80	5-10-5	210
1261	1276	509984	GCAGTATG GATCGGCA	61	58	65	72	3-10-3	211
1262	1281	505347	GTTCCGCA GTATGGAT CGGC	84	81	71	83	5-10-5	212
1268	1287	505348	CTAGGAGT TCCGCAGT ATGG	78	68	70	79	5-10-5	213
1271	1290	505349	CGGCTAGG AGTTCCGC AGTA	47	54	59	61	5-10-5	214
1277	1296	505350	AACAAGCG GCTAGGAG TTCC	55	62	69	69	5-10-5	215
1280	1299	505351	CAAAACAA GCGGCTAG GAGT	20	49	49	54	5-10-5	216
1283	1302	505352	GAGCAAAA CAAGCGGC TAGG	53	83	73	87	5-10-5	217

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
1286	1305	505353	TGCGAGCA AAACAAGC GGCT	64	73	68	78	5-10-5	218
1413	1426	510063	ACAAAGGA CGTCCC	14	8	0	0	2-10-2	219
1515	1534	505354	GAGGTGCG CCCCGTGGT CGG	68	81	61	80	5-10-5	220
1518	1537	505355	AGAGAGGT GCGCCCCG TGCT	59	75	75	84	5-10-5	221
1521	1540	505356	TAAAGAGA GGTGCGCC CCGT	63	76	83	78	5-10-5	222
1550	1563	510064	AAGGCACA GACGGG	35	38	25	32	2-10-2	223
1577	1596	146786	GTGAAGCG AAGTGCAC ACGG	88	91	84	93	5-10-5	224
1580	1599	505357	GAGGTGAA GCGAAGTG CACA	70	75	71	82	5-10-5	225
1583	1602	505358	GCAGAGGT GAAGCGAA GTGC	77	82	72	84	5-10-5	226
1586	1605	505359	CGTGCAGA GGTGAAGC GAAG	72	73	67	80	5-10-5	227
1655	1674	505360	AGTCCAAG AGTCCTCTT ATG	66	68	54	68	5-10-5	228
1706	1719	510065	CAGTCTTTG AAGTA	19	19	26	17	2-10-2	229
1778	1793	509985	TATGCCTAC AGCCTCC	64	60	64	63	3-10-3	230
1779	1794	509986	TTATGCCTA CAGCCTC	66	66	77	73	3-10-3	231
1780	1795	509987	TTTATGCCT ACAGCCT	56	55	68	67	3-10-3	232
1781	1796	509988	ATTTATGCC TACAGCC	52	52	68	63	3-10-3	233
1782	1797	509989	AATTTATGC CTACAGC	48	44	70	59	3-10-3	234
1783	1798	509990	CAATTTATG CCTACAG	24	18	39	40	3-10-3	235
1784	1799	509991	CCAATTTAT GCCTACA	37	37	55	55	3-10-3	236
1785	1800	509992	ACCAATTTA TGCCTAC	35	36	60	55	3-10-3	237
1806	1825	505361	AAAGTTGC	42	55	75	61	5-10-5	238

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			ATGGTGCT GGTG						
1809	1828	505362	GAAAAAGT TGCATGGT GCTG	45	56	64	53	5-10-5	239
1812	1831	505363	GGTGAAAA AGTTGCAT GGTG	71	70	80	72	5-10-5	240
1815	1834	505364	AGAGGTGA AAAAGTTG CATG	51	57	77	82	5-10-5	241
1818	1837	505365	GGCAGAGG TGAAAAAG TTGC	54	63	76	78	5-10-5	242
1821	1840	505366	TTAGGCAG AGGTGAAA AAGT	61	65	80	66	5-10-5	243
1822	1837	509993	GGCAGAGG TGAAAAAG	47	51	74	54	3-10-3	244
1823	1838	509994	AGGCAGAG GTGAAAAA	47	40	76	54	3-10-3	245
1824	1843	505367	TGATTAGG CAGAGGTG AAAA	41	39	62	29	5-10-5	246
1824	1839	509995	TAGGCAGA GGTGAAAA	46	42	79	59	3-10-3	247
1826	1839	510066	TAGGCAGA GGTGAA	40	33	44	31	2-10-2	248
1827	1846	505368	AGATGATT AGGCAGAG GTGA	27	46	62	51	5-10-5	249
1861	1880	146787	AGCTTGGA GGCTTGAA CAGT	59	61	65	72	5-10-5	250
1864	1883	505369	CACAGCTT GGAGGCTT GAAC	11	21	48	31	5-10-5	251
1865	1880	509996	AGCTTGGA GGCTTGAA	13	1	45	40	3-10-3	252
1865	1878	510067	CTTGGAGG CTTGAA	22	17	20	14	2-10-2	253
1866	1881	509997	CAGCTTGG AGGCTTGA	29	19	51	45	3-10-3	254
1866	1879	510068	GCTTGGAG GCTTGA	24	25	37	32	2-10-2	255
1867	1886	505370	AGGCACAG CTTGGAGG CTTG	32	36	58	33	5-10-5	63
1867	1882	509998	ACAGCTTG GAGGCTTG	1	4	23	12	3-10-3	256

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
1867	1880	510069	AGCTTGGA GGCTTG	23	24	17	23	2-10-2	257
1868	1883	509999	CACAGCTT GGAGGCTT	5	1	48	41	3-10-3	258
1868	1881	510070	CAGCTTGG AGGCTT	21	20	0	18	2-10-2	259
1869	1884	510000	GCACAGCT TGGAGGCT	14	10	50	37	3-10-3	260
1869	1882	510071	ACAGCTTG GAGGCT	19	22	24	27	2-10-2	261
1870	1889	505371	CCAAGGCA CAGCTTGG AGGC	27	40	68	38	5-10-5	69
1870	1885	510001	GGCACAGC TTGGAGGC	10	12	43	16	3-10-3	262
1870	1883	510072	CACAGCTT GGAGGC	28	31	33	30	2-10-2	263
1871	1886	510002	AGGCACAG CTTGGAGG	24	20	46	25	3-10-3	264
1871	1884	510073	GCACAGCT TGGAGG	20	18	22	15	2-10-2	265
1872	1887	510003	AAGGCACA GCTTGGAG	6	0	45	24	3-10-3	266
1872	1885	510074	GGCACAGC TTGGAG	18	18	32	23	2-10-2	267
1873	1892	505372	CACCCAAG GCACAGCT TGGA	18	8	55	16	5-10-5	268
1873	1888	510004	CAAGGCAC AGCTTGGA	9	0	31	15	3-10-3	269
1873	1886	510075	AGGCACAG CTTGGA	23	9	27	10	2-10-2	270
1874	1889	510005	CCAAGGCA CAGCTTGG	0	0	39	25	3-10-3	271
1876	1895	505373	AGCCACCC AAGGCACA GCTT	47	50	69	56	5-10-5	272
1879	1898	505374	CAAAGCCA CCCAAGGC ACAG	27	27	55	30	5-10-5	273
1882	1901	505375	CCCCAAAG CCACCCAA GGCA	34	40	54	39	5-10-5	274
1885	1904	505376	ATGCCCCA AAGCCACC CAAG	41	43	54	52	5-10-5	275
1888	1907	505377	TCCATGCCC CAAAGCCA CCC	40	42	72	40	5-10-5	276
1891	1910	505378	ATGTCCATG	35	33	70	40	5-10-5	277

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією МОЕ химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			CCCCAAAG CCA						
1918	1933	510006	CTCCAAATT CTTTATA	9	2	53	41	3-10-3	278
1918	1931	510076	CCAAATTCT TTATA	28	22	7	22	2-10-2	279
1919	1934	510007	GCTCCAAA TTCTTTAT	43	39	72	57	3-10-3	280
1919	1932	510077	TCCAAATTC TTTAT	19	11	0	2	2-10-2	281
1920	1933	510078	CTCCAAATT CTTTA	19	11	0	0	2-10-2	282
1921	1934	510079	GCTCCAAA TTCTTT	50	48	61	55	2-10-2	283
1957	1976	505379	GGAAAGAA GTCAGAAG GCAA	17	14	81	39	5-10-5	284
2270	2285	510008	GTGCGAAT CCACACTC	21	4	36	11	3-10-3	285
2270	2283	510080	GCGAATCC ACACTC	32	29	41	33	2-10-2	286
2271	2284	510081	TGCGAATC CACACT	28	20	25	11	2-10-2	287
2272	2285	510082	GTGCGAAT CCACAC	28	20	32	22	2-10-2	288
2368	2387	505380	GAGGGAGT TCTTCTTCT AGG	24	22	90	48	5-10-5	289
2378	2393	510009	CGAGGCGA GGGAGTTC	12	1	65	10	3-10-3	290
2378	2391	510083	AGGCGAGG GAGTTC	17	18	29	25	2-10-2	291
2379	2394	510010	GCGAGGCG AGGGAGTT	18	13	82	37	3-10-3	292
2379	2392	510084	GAGGCGAG GGAGTT	29	22	54	30	2-10-2	293
2380	2395	510011	TGCGAGGC GAGGGAGT	13	11	69	44	3-10-3	294
2380	2393	510085	CGAGGCGA GGGAGT	25	20	53	42	2-10-2	295
2381	2396	510012	CTGCGAGG CGAGGGAG	17	14	79	53	3-10-3	296
2381	2394	510086	GCGAGGCG AGGGAG	33	29	66	48	2-10-2	297
2382	2397	510013	TCTGCGAG GCGAGGGA	18	4	77	47	3-10-3	298
2420	2439	505381	CCGAGATT GAGATCTTC TGC	12	18	83	28	5-10-5	299
2459	2478	505382	CCCACCTTA	14	19	80	36	5-10-5	300

Таблиця 2

Інгібування рівнів мРНК HBV дією MOE химерних олігонуклеотидів, направлених на SEQ ID NO: 1 (виявлено за RTS3370, RTS3371, RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3371 % інгібування	RTS3372 % інгібування	RTS3373 MGB % інгібування	Мотив	SEQ ID NO
			TGAGTCCA AGG						
2819	2838	505383	TGTTCCCAA GAATATGG TGA	29	32	78	44	5-10-5	301
2820	2835	510014	TCCCAAGA ATATGGTG	10	10	68	40	3-10-3	302
2821	2836	510015	TTCCCAAG AATATGGT	5	0	62	24	3-10-3	303
2822	2837	510016	GTTCCCAA GAATATGG	6	2	42	16	3-10-3	304
2823	2838	510017	TGTTCCCAA GAATATG	18	18	47	18	3-10-3	305
2824	2839	510018	TTGTTCCCA AGAATAT	7	5	57	19	3-10-3	306
2825	2838	510087	TGTTCCCAA GAATA	25	20	44	25	2-10-2	307
2873	2892	505384	GAAAGAAT CCCAGAGG ATTG	8	4	61	22	5-10-5	308
3161	3180	146833	ACTGCATG GCCTGAGG ATGA	47	46	82	54	5-10-5	309
3163	3182	505385	CCACTGCAT GGCCTGAG GAT	25	34	69	19	5-10-5	310

Приклад 3: Антисмислове інгібування вірусної мРНК HBV у клітинах HepAD38 (TET- HBV) химерними олігонуклеотидами MOE

- Деякі антисмислові олігонуклеотиди, вибрані з дослідження, описаного в Прикладі 2, випробовували на їх вплив на мРНК HBV в іншій клітинній лінії, клітинах гепатоми людини HepAD38, в яких вироблення HBV контролюється тетрациклін-регульованим промотором. Культивовані клітини HepAD38 (TET-HBV) при щільності 45 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою електропорації 15000 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділили з клітин і виміряли рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Набори вірусних затравкових зондів RTS3372 і RTS3373MGB використовували окремо для виміру рівнів мРНК. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені в Таблиці 3 як процентне інгібування HBV, у порівнянні з не обробленими контрольними клітинами.

Таблиця 3

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV MOE химерними олігонуклеотидами в клітинах HepAD38 (TET-HBV) (виявлено за RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3373MGB % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
58	77	146779	5-10-5	76	82	83
58	71	510019	5-10-5	0	9	84
61	80	505314	5-10-5	65	75	85
196	215	505315	5-10-5	46	65	87

Таблиця 3

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV МОЕ химерними олігонуклеотидами в клітинах
НерAD38 (TET-HBV) (виявлено за RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3373MGB % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
199	218	505316	5-10-5	57	71	88
205	224	505317	5-10-5	83	87	89
228	241	510020	2-10-2	6	0	90
229	242	510021	2-10-2	19	24	91
244	263	146821	5-10-5	72	71	92
245	258	510022	2-10-2	6	24	94
247	266	505318	5-10-5	68	77	96
250	269	509921	5-10-5	25	47	97
251	270	509922	5-10-5	28	46	99
252	271	509923	5-10-5	19	40	101
253	272	505319	5-10-5	69	66	103
254	273	509924	5-10-5	9	39	105
254	267	510023	2-10-2	19	15	107
255	274	509925	5-10-5	26	55	108
255	268	510024	2-10-2	0	5	110
256	275	505320	5-10-5	62	68	111
256	269	510025	2-10-2	0	8	113
257	270	510026	2-10-2	7	21	114
258	271	510027	2-10-2	0	0	116
259	272	510028	2-10-2	0	0	118
260	273	510029	2-10-2	0	9	119
261	274	510030	2-10-2	0	0	120
262	281	505321	5-10-5	53	54	121
265	284	505322	5-10-5	59	60	122
293	312	505323	5-10-5	65	77	123
296	315	505324	5-10-5	78	83	124
302	321	505325	5-10-5	71	80	125
360	379	505326	5-10-5	76	84	126
366	385	505327	5-10-5	77	83	127
369	388	505328	5-10-5	65	78	128
384	397	510031	2-10-2	0	16	130
385	398	510032	2-10-2	0	0	131
386	399	510033	2-10-2	1	21	133
387	400	510034	2-10-2	8	28	134
388	401	510035	2-10-2	0	0	135
411	430	505329	5-10-5	58	72	136
411	424	510036	2-10-2	6	11	138
412	431	509926	5-10-5	20	54	139
412	425	510037	2-10-2	0	10	141
413	432	509927	5-10-5	56	76	142
413	426	510038	2-10-2	54	68	144
414	433	505330	5-10-5	66	81	20
414	427	510039	2-10-2	60	74	146
415	428	510040	2-10-2	33	39	148
416	429	510041	2-10-2	30	58	150
417	430	510042	2-10-2	34	57	152
418	431	510043	2-10-2	0	2	154
419	432	510044	2-10-2	0	29	156
420	433	510045	2-10-2	3	31	158
421	434	510046	2-10-2	0	0	160
422	435	510047	2-10-2	0	0	162

Таблиця 3

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV МОЕ химерними олігонуклеотидами в клітинах
НерAD38 (TET-HBV) (виявлено за RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3373MGB % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
423	436	510048	2-10-2	0	0	163
424	437	510049	2-10-2	0	0	164
454	473	505331	5-10-5	60	77	165
457	476	505332	5-10-5	55	74	166
458	471	510050	2-10-2	47	47	169
459	472	510051	2-10-2	35	55	170
460	473	510052	2-10-2	27	41	171
463	482	505333	5-10-5	66	78	172
466	485	505334	5-10-5	53	63	173
472	491	505335	5-10-5	70	76	174
475	494	505336	5-10-5	64	77	175
670	689	146823	5-10-5	74	79	180
670	683	510053	2-10-2	18	20	182
671	684	510054	2-10-2	13	21	183
672	685	510055	2-10-2	4	2	184
673	692	505337	5-10-5	60	72	185
679	698	505338	5-10-5	62	75	186
682	701	505339	5-10-5	81	90	187
688	707	505340	5-10-5	67	81	189
691	710	505341	5-10-5	68	80	193
691	704	510056	2-10-2	0	0	195
692	705	510057	2-10-2	37	48	196
693	706	510058	2-10-2	44	59	197
697	716	505342	5-10-5	80	87	198
738	751	510059	2-10-2	0	0	200
739	752	510060	2-10-2	0	0	202
740	753	510061	2-10-2	23	19	203
741	754	510062	2-10-2	25	30	204
756	775	505343	5-10-5	62	71	205
823	842	505344	5-10-5	52	66	206
1170	1189	505345	5-10-5	83	81	207
1259	1278	505346	5-10-5	84	81	210
1262	1281	505347	5-10-5	89	84	212
1268	1287	505348	5-10-5	78	78	213
1271	1290	505349	5-10-5	74	77	214
1277	1296	505350	5-10-5	75	77	215
1280	1299	505351	5-10-5	49	62	216
1283	1302	505352	5-10-5	70	66	217
1286	1305	505353	5-10-5	62	60	218
1413	1426	510063	2-10-2	0	0	219
1515	1534	505354	5-10-5	85	75	220
1518	1537	505355	5-10-5	81	74	221
1521	1540	505356	5-10-5	57	52	222
1550	1563	510064	2-10-2	0	0	223
1577	1596	146786	5-10-5	94	85	224
1580	1599	505357	5-10-5	86	79	225
1583	1602	505358	5-10-5	89	79	226
1586	1605	505359	5-10-5	82	68	227
1655	1674	505360	5-10-5	84	74	228
1706	1719	510065	2-10-2	0	0	229
1806	1825	505361	5-10-5	66	66	238

Таблиця 3

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV МОЕ химерними олігонуклеотидами в клітинах
НерAD38 (TET-HBV) (виявлено за RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3373MGB % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
1809	1828	505362	5-10-5	52	59	239
1812	1831	505363	5-10-5	72	75	240
1815	1834	505364	5-10-5	73	80	241
1818	1837	505365	5-10-5	68	82	242
1821	1840	505366	5-10-5	50	76	243
1824	1843	505367	5-10-5	58	76	246
1826	1839	510066	2-10-2	0	31	248
1827	1846	505368	5-10-5	71	84	249
1861	1880	146787	5-10-5	25	35	250
1864	1883	505369	5-10-5	29	65	251
1865	1878	510067	2-10-2	0	0	253
1866	1879	510068	2-10-2	0	20	255
1867	1886	505370	5-10-5	45	70	63
1867	1880	510069	2-10-2	0	0	257
1868	1881	510070	2-10-2	0	0	259
1869	1882	510071	2-10-2	0	0	261
1870	1889	505371	5-10-5	48	66	69
1870	1883	510072	2-10-2	0	0	263
1871	1884	510073	2-10-2	0	0	265
1872	1885	510074	2-10-2	0	2	267
1873	1892	505372	5-10-5	48	67	268
1873	1886	510075	2-10-2	0	0	270
1876	1895	505373	5-10-5	23	48	272
1879	1898	505374	5-10-5	0	34	273
1882	1901	505375	5-10-5	39	66	274
1885	1904	505376	5-10-5	0	40	275
1888	1907	505377	5-10-5	4	47	276
1891	1910	505378	5-10-5	65	77	277
1918	1931	510076	2-10-2	0	0	279
1919	1932	510077	2-10-2	0	0	281
1920	1933	510078	2-10-2	0	0	282
1921	1934	510079	2-10-2	18	50	283
1957	1976	505379	5-10-5	42	84	284
2270	2283	510080	2-10-2	0	0	286
2271	2284	510081	2-10-2	0	0	287
2272	2285	510082	2-10-2	0	10	288
2368	2387	505380	5-10-5	29	79	289
2378	2391	510083	2-10-2	0	0	291
2379	2392	510084	2-10-2	31	17	293
2380	2393	510085	2-10-2	0	8	295
2381	2394	510086	2-10-2	10	2	297
2420	2439	505381	5-10-5	30	86	299
2459	2478	505382	5-10-5	16	87	300
2819	2838	505383	5-10-5	26	81	301
2825	2838	510087	2-10-2	0	0	307
2873	2892	505384	5-10-5	31	59	308
3161	3180	146833	5-10-5	55	76	309
3163	3182	505385	5-10-5	58	83	310

Приклад 4: Антисмислове інгібування вірусної мРНК HBV у клітинах НерAD38 (TET- HBV) химерними олігонуклеотидами МОЕ

Деякі антисмислові олігонуклеотиди з дослідження, описаного в Прикладах 1 і 2, випробовували на їх вплив на мРНК HBV in vitro. Культивовані клітини HepAD38 (TET- HBV) при щільності 45 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою електропорації 15000 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділили з клітин і виміряли рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3372. За допомогою набору затравкових зондів RTS3373MGB виміряли також рівні мРНК. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені в Таблиці 4 як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Таблиця 4

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV МОЕ химерними олігонуклеотидами
(RTS3372 і RTS3373MGB)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3372 % інгібування	RTS3373MGB % інгібування	SEQ ID NO
62	77	509941	3-10-3	36	5	86
245	260	509942	3-10-3	3	0	93
245	261	510088	3-10-4	24	10	5
246	261	509943	3-10-3	27	13	95
250	265	509944	3-10-3	46	34	98
250	266	510089	3-10-4	61	33	6
251	266	509945	3-10-3	54	43	100
251	267	510090	3-10-4	58	32	7
252	267	509946	3-10-3	50	28	102
252	268	510091	3-10-4	60	42	8
253	268	509947	3-10-3	49	40	104
253	269	510092	3-10-4	40	9	9
254	269	509948	3-10-3	13	22	106
254	270	510093	3-10-4	39	2	10
255	270	509949	3-10-3	33	24	109
255	271	510094	3-10-4	40	16	11
256	271	509950	3-10-3	31	23	112
256	272	510095	3-10-4	24	6	12
257	273	510096	3-10-4	62	44	13
258	273	509952	3-10-3	42	40	115
258	274	510097	3-10-4	65	48	14
259	274	509953	3-10-3	35	29	117
384	399	509954	3-10-3	35	18	129
384	400	510098	3-10-4	62	43	15
385	401	510099	3-10-4	67	50	16
386	401	509955	3-10-3	44	37	132
411	426	509956	3-10-3	67	53	137
411	427	510100	3-10-4	88	69	17
412	427	509957	3-10-3	86	76	140
412	428	510101	3-10-4	71	46	18
413	428	509958	3-10-3	78	74	143
413	429	510102	3-10-4	77	52	19
414	433	505330	5-10-5	81	60	20
414	429	509959	3-10-3	62	49	145
414	430	510103	3-10-4	9	5	21
415	434	509928	5-10-5	81	66	22
415	430	509960	3-10-3	67	57	147
415	431	510104	3-10-4	71	57	23
416	435	509929	5-10-5	82	69	24
416	431	509961	3-10-3	62	43	149

Таблиця 4

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV МОЕ химерними олігонуклеотидами
(RTS3372 і RTS3373MGB)

416	432	510105	3-10-4	81	64	25
417	436	509930	5-10-5	74	45	26
417	432	509962	3-10-3	59	48	151
417	433	510106	3-10-4	86	70	27
418	437	146783	5-10-5	19	3	28
418	433	509963	3-10-3	48	28	153
418	434	510107	3-10-4	74	51	29
419	434	509964	3-10-3	50	39	155
419	435	510108	3-10-4	67	50	30
420	435	509965	3-10-3	49	38	157
420	436	510109	3-10-4	12	13	31
421	436	509966	3-10-3	23	22	159
421	437	510110	3-10-4	34	16	32
422	437	509967	3-10-3	3	12	161
457	472	509968	3-10-3	56	38	167
457	473	510111	3-10-4	68	51	33
458	473	509969	3-10-3	53	39	168
639	658	146784	5-10-5	0	0	34
639	654	509970	3-10-3	51	15	176
639	655	510112	3-10-4	66	32	35
640	656	510113	3-10-4	70	31	36
641	656	509971	3-10-3	54	31	177
641	657	510114	3-10-4	67	45	37
642	657	509972	3-10-3	51	25	178
642	658	510115	3-10-4	73	50	38
643	658	509973	3-10-3	49	32	179
670	685	509974	3-10-3	74	67	181
687	706	509931	5-10-5	92	83	39
687	702	509975	3-10-3	72	71	188
687	703	510116	3-10-4	83	74	40
688	703	509976	3-10-3	46	52	190
688	704	510117	3-10-4	71	57	41
689	704	509977	3-10-3	18	22	191
689	705	510118	3-10-4	71	50	42
690	705	509978	3-10-3	57	37	192
690	706	510119	3-10-4	80	64	43
691	706	509979	3-10-3	65	55	194
738	753	509980	3-10-3	48	44	199
738	754	510120	3-10-4	70	54	44
739	754	509981	3-10-3	54	45	201
1176	1191	509982	3-10-3	44	36	208
1176	1192	510121	3-10-4	74	69	45
1177	1192	509983	3-10-3	57	53	209
1261	1276	509984	3-10-3	57	50	211
1778	1797	509932	5-10-5	30	76	46
1778	1793	509985	3-10-3	0	46	230
1778	1794	510122	3-10-4	0	60	47
1779	1798	509933	5-10-5	54	78	48
1779	1794	509986	3-10-3	56	81	231
1779	1795	510123	3-10-4	74	85	49
1780	1799	509934	5-10-5	69	84	50
1780	1795	509987	3-10-3	52	78	232

Таблиця 4

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV МОЕ химерними олігонуклеотидами
(RTS3372 і RTS3373MGB)

1780	1796	510124	3-10-4	75	84	51
1781	1800	509935	5-10-5	72	85	52
1781	1796	509988	3-10-3	57	68	232
1781	1797	510125	3-10-4	68	72	53
1782	1797	509989	3-10-3	46	41	234
1782	1798	510126	3-10-4	56	51	54
1783	1798	509990	3-10-3	16	25	234
1783	1799	510127	3-10-4	61	69	55
1784	1799	509991	3-10-3	41	41	236
1784	1800	510128	3-10-4	61	68	56
1785	1800	509992	3-10-3	43	43	237
1822	1837	509993	3-10-3	72	44	244
1822	1838	510129	3-10-4	66	33	57
1823	1838	509994	3-10-3	79	32	245
1823	1839	510130	3-10-4	49	31	58
1824	1839	509995	3-10-3	63	30	247
1865	1884	509936	5-10-5	74	59	59
1865	1880	509996	3-10-3	36	0	252
1865	1881	510131	3-10-4	26	0	60
1866	1885	509937	5-10-5	78	63	61
1866	1881	509997	3-10-3	5	0	254
1866	1882	510132	3-10-4	37	4	62
1867	1886	505370	5-10-5	54	17	63
1867	1882	509998	3-10-3	13	0	256
1867	1883	510133	3-10-4	42	25	64
1868	1887	509938	5-10-5	9	6	65
1868	1883	509999	3-10-3	47	6	258
1868	1884	510134	3-10-4	56	27	66
1869	1888	509939	5-10-5	64	29	67
1869	1884	510000	3-10-3	24	1	260
1869	1885	510135	3-10-4	70	43	68
1870	1889	505371	5-10-5	63	46	69
1870	1885	510001	3-10-3	39	12	262
1870	1886	510136	3-10-4	52	23	70
1871	1886	510002	3-10-3	10	0	264
1871	1887	510137	3-10-4	28	0	71
1872	1887	510003	3-10-3	21	0	266
1872	1888	510138	3-10-4	25	7	72
1873	1888	510004	3-10-3	21	38	269
1873	1889	510139	3-10-4	18	0	73
1874	1889	510005	3-10-3	8	0	271
1918	1933	510006	3-10-3	0	0	278
1918	1934	510140	3-10-4	81	67	74
1919	1934	510007	3-10-3	69	66	280
2270	2285	510008	3-10-3	23	0	285
2378	2397	509940	3-10-4	66	7	75
2378	2393	510009	3-10-3	23	0	290
2378	2394	510141	3-10-4	10	11	76
2379	2394	510010	3-10-3	39	6	292
2379	2395	510142	3-10-4	46	24	77
2380	2395	510011	3-10-3	33	23	294
2380	2396	510143	3-10-4	59	36	78

Таблиця 4

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV MOE химерними олігонуклеотидами
(RTS3372 і RTS3373MGB)

2381	2396	510012	3-10-3	38	22	296
2381	2397	510144	3-10-4	54	20	79
2382	2397	510013	3-10-3	42	0	298
2820	2835	510014	3-10-3	51	9	302
2820	2836	510145	3-10-4	68	19	80
2821	2836	510015	3-10-3	35	2	303
2821	2837	510146	3-10-4	65	15	81
2822	2837	510016	3-10-3	9	0	304
2822	2838	510147	3-10-4	30	0	85
2823	2838	510017	3-10-3	18	0	305
2824	2839	510018	3-10-3	24	5	306

Приклад 5: Залежне від дози інгібування вірусної РНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами MOE

Деякі химерні олігонуклеотиди з дослідження, описаного в Прикладах 3 і 4, випробовували при різних дозах у клітинах HepG2.2.15 людини. Клітини поміщали на планшет при щільності 25000 клітин на лунку і трансфікували електропорацією антисмисловими олігонуклеотидами в концентраціях 2,5 мкМ, 5,0 мкМ, 10,0 мкМ і 20,0 мкМ, як показано в Таблиці 5. Приблизно через 16 годин обробки, РНК виділили з клітин, і виміряли рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3370. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Напівмаксимальні інгібуючі концентрації (IC50) кожного олігонуклеотида також представлені в Таблиці 5. Як показано в Таблиці 5, у клітинах, оброблених антисмисловими олігонуклеотидами, істотно знизилися рівні мРНК HBV залежним від дози чином.

Таблиця 5

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах
HepG2.2.15 з використанням RTS3370

№ ISIS	2,5 мкМ	5,0 мкМ	10,0 мкМ	20,0 мкМ	IC50 (мкМ)
146786	33	50	54	81	5,7
505317	35	40	63	67	6,6
505323	16	33	48	63	11,1
505326	27	44	64	67	6,9
509929	21	44	60	62	8,4
509931	51	63	75	75	<2,5
509957	37	53	57	70	5,4
509974	25	35	54	63	9,5
509975	36	55	62	81	4,7
509981	7	23	35	52	18,8
510039	27	46	60	69	6,9
510040	10	28	43	59	13,4
510041	29	41	53	66	8,3
510058	9	34	42	63	11,9

Приклад 6: Залежне від дози інгібування вірусної РНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами MOE

Додаткові химерні олігонуклеотиди з дослідження, описаного в Прикладах 3 і 4, додатково випробовували при різних дозах в клітинах HepG2.2.15 людини. Клітини помістили на планшет при щільності 28 000 клітин на лунку і трансфікували за допомогою реагенту LipofectAMINE

2000® антисмисловими олігонуклеотидами в концентраціях 15,625 нМ, 31,25 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ і 250,0 нМ, як показано в Таблиці 6. Приблизно через 16 годин обробки, РНК виділили з клітин, і виміряли рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3370. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Напівмаксимальні інгібуючі концентрації (IC50) кожного олігонуклеотида також представлені в Таблиці 6. Як показано в Таблиці 6, у деяких клітинах, оброблених антисмисловими олігонуклеотидами, істотно знизилися рівні мРНК HBV залежним від дози чином.

Таблиця 6

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах HepG2.2.15 з використанням RTS3370

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	IC50 (нМ)
146779	14	25	44	70	78	73,1
146786	10	35	64	85	93	49,4
146833	12	16	32	62	72	99,8
505317	19	31	44	69	83	65,2
505319	5	11	24	39	69	152,8
505323	2	11	26	68	90	85,4
505326	1	15	45	72	89	73,7
505327	0	4	12	56	74	128,5
505329	3	16	33	51	64	130,4
505339	26	32	59	82	92	46,0
505342	10	4	34	69	74	95,7
505347	20	26	41	70	92	63,0
505356	0	0	0	38	69	182,0
505358	8	28	47	71	84	67,9
505382	5	0	3	26	19	>250,0
509926	0	6	18	42	67	159,3
509927	3	17	33	55	76	103,2
509929	7	19	36	60	69	102,9
509931	18	28	52	76	87	57,4
509934	14	14	40	61	76	89,3
509957	20	28	51	71	79	63,1
509958	12	17	37	56	76	96,4
509959	12	11	18	59	70	121,7
509960	9	19	30	57	74	103,4
509972	15	6	17	27	45	>250,0
509974	25	35	57	83	92	45,3
509975	33	44	45	61	80	53,1
509981	0	15	11	35	60	224,4
510007	0	0	15	31	45	>250,0
510038	12	19	48	73	84	68,9
510039	17	25	44	69	72	77,3
510040	17	20	23	59	72	108,6
510041	11	21	43	64	79	80,5
510050	3	21	16	51	70	132,4
510058	7	9	16	22	46	>250,0
510079	0	6	11	29	32	>250,0
510100	18	34	50	79	83	56,1
510106	23	25	35	69	74	78,4
510116	20	44	65	79	91	42,6
510140	7	28	30	55	58	136,5

За допомогою набору затравкових зондів RTS3371 вимірювали також рівні мРНК.

Результати представлені в Таблиці 7.

Таблиця 7

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах HepG2.2.15 з використанням RTS3371

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	IC50 (нМ)
146779	16	7	38	69	68	96,9
146786	28	39	65	86	93	35
146833	26	22	52	61	65	82,3
505317	18	33	40	77	84	61,4
505319	0	0	0	15	55	>250,0
505323	0	0	33	66	87	100,5
505326	0	21	7	57	85	114,6
505327	0	0	40	50	63	132,3
505329	11	22	35	66	77	90,7
505342	15	0	1	40	59	190,1
505347	3	35	44	65	90	68,4
505356	0	0	3	42	76	153,2
505358	20	11	39	71	78	79,7
505382	0	0	0	0	0	>250,0
509926	0	4	14	55	72	130,6
509927	11	25	31	61	78	88,4
509929	11	26	41	70	77	75,8
509931	25	39	55	79	85	46,6
509934	0	25	32	54	65	119,9
509957	25	44	48	74	80	50,6
509958	24	18	20	57	72	114,5
509959	2	9	31	52	65	132,3
509960	16	28	22	57	75	101,8
509972	3	5	1	39	60	236,3
509974	38	46	65	83	94	31,2
509975	30	7	24	49	67	148,2
509981	22	22	23	46	58	194,7
510007	3	0	15	33	39	>250,0
510038	16	22	50	76	84	62,9
510039	23	36	32	70	68	79,7
510040	18	15	41	59	67	101,9
510041	0	27	38	62	81	84,5
510050	1	16	17	52	63	149
510058	20	19	40	44	51	214,1
510079	0	2	5	41	49	>250,0
510100	35	52	61	86	90	30,7
510106	27	23	5	75	81	87,9
510116	11	44	70	72	94	46,5
510140	0	18	26	45	41	>250,0

Приклад 7: Переносимість MOE химерних олігонуклеотидів, направлених на HBV, у мишей BALB/c

Миші BALB/c mice (Charles River, штат Массачусетс) є багатоцільовою моделлю мишей, яку часто використовують для випробувань безпеки і ефективності. Мишей обробили антисмисловими олігонуклеотидами ISIS, вибраними з досліджень, описаних вище, і оцінили зміни рівнів різних метаболічних маркерів.

Випробування 1

Кожній миші з групи чотирьох мишей BALB/c двічі на тиждень, протягом 3 тижнів, підшкірно вводили 50 мг/кг ISIS 146779, ISIS 146786, ISIS 505317, ISIS 505319, ISIS 505330, ISIS 505332, ISIS 505339, ISIS 505346, ISIS 505347, ISIS 505358, ISIS 509929, ISIS 509931, ISIS 509932, ISIS 509934, ISIS 509957, ISIS 510100, ISIS 510106, ISIS 510116 і ISIS 510140. Групі з чотирьох

мишей BALB/c двічі на тиждень, протягом 3 тижнів, підшкірно вводили 50 мг/кг ISIS 141923 (CCTCCCTGAAGGTTCTCC (SEQ ID NO: 320)), MOE химерного олігонуклеотида 5-10-5 без відомої гомології з якою-небудь генною послідовністю людини або миші. Іншій групі з 4 мишей BALB/c двічі на тиждень, протягом 3 тижнів, підшкірно вводили PBS. Ця група мишей служила як контрольна група. Через три дні після останньої дози в кожній часовій точці виміряли масу тіла, мишей убили і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Маса тіла і органів

Масу тіла мишей виміряли перед введенням дози і в кінці кожного періоду обробки. Маса тіла представлена в Таблиці 8 і виражена як процентна зміна від маси, виміряної перед початком обробки. У кінці дослідження виміряли масу печінки, селезінки і нирок, значення представлені в Таблиці 9 як процентна різниця від маси відповідного органу контрольного зразка з PBS. Результати показують, що більшість олігонуклеотидів ISIS не призводять до яких-небудь несприятливих ефектів на масу тіла або органів.

Таблиця 8

Зміна маси тіла мишей BALB/c
після обробки антисмисловим
олігонуклеотидом (%)

	Маса тіла
PBS	9
ISIS 141923	9
ISIS 146779	11
ISIS 146786	9
ISIS 505317	10
ISIS 505319	14
ISIS 505330	11
ISIS 505332	10
ISIS 505339	14
ISIS 505346	12
ISIS 505347	16
ISIS 505358	12
ISIS 509929	8
ISIS 509931	9
ISIS 509932	21
ISIS 509934	14
ISIS 509957	10
ISIS 510100	10
ISIS 510106	15
ISIS 510116	16
ISIS 510140	19

Таблиця 9

Зміна маси органів мишей BALB/c після обробки антисмисловим олігонуклеотидом (%)

	Печінка	Нирки	Селезінка
PBS	-	-	-
ISIS 141923	3	-3	-9
ISIS 146779	10	1	13
ISIS 146786	19	-3	4
ISIS 505317	-4	-7	9
ISIS 505319	1	-16	23
ISIS 505330	12	-4	9
ISIS 505332	7	-2	14
ISIS 505339	5	-6	7
ISIS 505346	7	-6	0
ISIS 505347	12	-7	5

Таблиця 9

Зміна маси органів мишей BALB/c після обробки антисмисловим олігонуклеотидом (%)

	Печінка	Нирки	Селезінка
ISIS 505358	8	0	3
ISIS 509929	17	14	200
ISIS 509931	-4	-9	3
ISIS 509932	18	-9	79
ISIS 509934	6	-6	2
ISIS 509957	0	-2	15
ISIS 510100	2	1	8
ISIS 510106	5	-2	58
ISIS 510116	12	-8	7
ISIS 510140	20	-8	49

Функція печінки

Для оцінки впливу олігонуклеотидів ISIS на печінкову функцію, вимірювали концентрації трансаміназ у плазмі за допомогою автоматичного клінічного аналізатора хімічного складу (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, штат Нью-Йорк). Вимірювали концентрації ALT (аланін-трансамінази) і AST (аспартат-трансамінази) в плазмі і представили результати, виражені в МЕ/л, у Таблиці 10. Вимірювали також рівні холестерину і тригліцеридів у плазмі, використовуючи той самий клінічний аналізатор хімічного складу, і також представили результати в Таблиці 10.

Таблиця 10

Вплив обробки антисмисловим олігонуклеотидом на метаболічні маркери в печінці мишей BALB/c

	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Холестерин (мг/дл)	Тригліцериди (мг/дл)
PBS	37	58	114	238
ISIS 141923	36	57	114	234
ISIS 146779	43	56	121	221
ISIS 146786	53	76	118	327
ISIS 505317	68	103	117	206
ISIS 505319	136	152	144	168
ISIS 505330	281	194	119	188
ISIS 505332	67	70	123	226
ISIS 505339	113	111	135	249
ISIS 505346	56	63	128	234
ISIS 505347	79	83	122	347
ISIS 505358	78	175	112	214
ISIS 509929	111	166	61	175
ISIS 509931	635	508	110	179
ISIS 509932	92	113	118	131
ISIS 509934	38	89	97	176
ISIS 509957	159	229	85	173
ISIS 510100	90	87	86	222
ISIS 510106	61	88	79	239
ISIS 510116	70	95	124	214
ISIS 510140	1247	996	161	167

Ниркова функція

Для оцінки впливу олігонуклеотидів ISIS на ниркову функцію, вимірювали концентрації азоту сечовини крові (BUN) за допомогою автоматичного клінічного аналізатора хімічного складу (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, штат Нью-Йорк). Результати, виражені в мг/дл, представлені в Таблиці 11.

Таблиця 11

Вплив обробки антисмисловим
олігонуклеотидом на ниркові маркери
мишей BALB/c

	BUN (мг/дл)
PBS	29
ISIS 141923	29
ISIS 146779	28
ISIS 146786	30
ISIS 505317	30
ISIS 505319	30
ISIS 505330	29
ISIS 505332	28
ISIS 505339	29
ISIS 505346	27
ISIS 505347	26
ISIS 505358	26
ISIS 509929	25
ISIS 509931	23
ISIS 509932	28
ISIS 509934	25
ISIS 509957	24
ISIS 510100	27
ISIS 510106	27
ISIS 510116	25
ISIS 510140	22

Випробування 2

Кожній миші з групи чотирьох мишей BALB/c двічі на тиждень, протягом 3 тижнів, підшкірно вводили 50 мг/кг ISIS 505329, ISIS 509926, ISIS 509927, ISIS 509958, ISIS 509959,

5 ISIS 509960, ISIS 509974, ISIS 509975, ISIS 510038, ISIS 510039, ISIS 510040, ISIS 510041 і

ISIS 510050. Групі з 4 мишей BALB/c двічі на тиждень, протягом 3 тижнів, підшкірно вводили PBS. Ця група мишей служила як контрольна група. Через три дні після останньої дози в кожній часовій точці вимірювали масу тіла, мишей убивали і збирали органи і плазму для подальшого аналізу.

10 Маса органів

У кінці дослідження вимірювали масу печінки, селезінки і нирок, і значення також представлені в Таблиці 12 як процентна зміна від маси відповідного органу контрольного зразка з PBS.

Таблиця 12

Зміна маси органів мишей BALB/c після обробки антисмисловим олігонуклеотидом (%)

№ ISIS	Печінка	Нирки	Селезінка
505329	12	2	12
509926	23	3	30
509927	8	-4	27
509958	1	-4	9
509959	7	0	26
509960	16	6	30
509974	5	8	7
509975	1	-1	7
510038	6	4	23
510039	0	15	9
510040	3	1	2

Таблиця 12

Зміна маси органів мишей BALB/c після обробки антисмисловим олігонуклеотидом (%)

№ ISIS	Печінка	Нирки	Селезінка
510041	6	6	10
510050	5	5	18

Функція печінки

- 5 Для оцінки впливу олігонуклеотидів ISIS на печінкову функцію, вимірювали концентрації трансаміназ у плазмі за допомогою автоматичного клінічного аналізатора хімічного складу (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, штат Нью-Йорк). Вимірювали концентрації ALT (аланін-трансамінази) і AST (аспартат-трансамінази) у плазмі і представили результати, виражені в МЕ/л, у Таблиці 13.

Таблиця 13

Вплив обробки антисмисловим олігонуклеотидом на трансамінази (МЕ/л) у печінці мишей BALB/c

	ALT	AST
PBS	37	78
ISIS 505329	48	65
ISIS 509926	77	120
ISIS 509927	71	92
ISIS 509958	106	105
ISIS 509959	119	122
ISIS 509960	40	66
ISIS 509974	38	43
ISIS 509975	33	45
ISIS 510038	69	66
ISIS 510039	32	61
ISIS 510040	83	113
ISIS 510041	32	45
ISIS 510050	26	47

- 10 Ниркова функція

Для оцінки впливу олігонуклеотидів ISIS на ниркову функцію, вимірювали концентрації азоту сечовини крові (BUN) за допомогою автоматичного клінічного аналізатора хімічного складу (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, штат Нью-Йорк). Результати, виражені в мг/дл, представлені в Таблиці 14.

- 15

Таблиця 14

Вплив обробки антисмисловим олігонуклеотидом на ниркові маркери мишей BALB/c

	BUN
PBS	21
ISIS 505329	22
ISIS 509926	20
ISIS 509927	20
ISIS 509958	22
ISIS 509959	21
ISIS 509960	20
ISIS 509974	19
ISIS 509975	19

Таблиця 14

Вплив обробки антисмисловим
олігонуклеотидом на ниркові маркери мишей
BALB/c

	BUN
ISIS 510038	19
ISIS 510039	19
ISIS 510040	22
ISIS 510041	18
ISIS 510050	22

Приклад 8: Залежне від дози підтвердження направленої дії МОЕ химерних олігонуклеотидів на HBV у клітинах HepG2.2.15

Химерні олігонуклеотиди вибрали на основі збереження послідовності, активності і переносимості, за результатами виміру в дослідженні, описаному в Прикладах 7 і 8, і випробовували в різних дозах на клітинах HepG2.2.15. Клітини помістили на планшет при щільності 28000 клітин на лунку і трансфікували за допомогою реагенту LipofectAMINE 2000 антисмисловим олігонуклеотидом у концентраціях 15,625 нМ, 31,25 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ і 250,0 нМ. Через два дні після трансфекції середовище замінили свіжим середовищем. Зразки збрали через 4 дні після трансфекції. У надосадній рідині вимірювали рівні ДНК, 1 РНК, HBsAg і HBeAg.

Рівні мРНК HBV вимірювали кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір затравкових зондів RTS3370. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами. Як показано в Таблиці 15, рівні мРНК HBV знизилися залежним від дози чином у більшості клітин, оброблених антисмисловим олігонуклеотидом.

Антигени HBV в надосадних рідинах виявили за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA). Рівні антигена HBs (HBsAg) виявили імуноферментним твердофазним аналізом компанії Abazyme LLC, штат Массачусетс. Як показано в Таблиці 16, обробка олігонуклеотидами ISIS 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 і 510116 викликала істотне зниження рівнів HBsAg. Рівні антигена HBe (HBeAg) виявили імуноферментним твердофазним аналізом компанії International Immuno-diagnostics, штат Каліфорнія. Як показано в Таблиці 17, обробка олігонуклеотидами ISIS 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 і 510116 викликала істотне зниження рівнів HBeAg. Рівні ДНК HBV виміряли за допомогою набору затравкових зондів RTS3370. Як показано в Таблиці 18, обробка олігонуклеотидами ISIS 146779, 146786, 505329, 505330,

505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 і 510116 викликала істотне зниження рівнів ДНК HBV. Загальний вміст білка в надосадних рідинах виміряли DC аналізом білка (BioRad), як показано в Таблиці 19.

Таблиця 15

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах HepG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ	250 нМ
146779	10	25	42	64	95
146786	23	59	78	84	90
505329	45	49	57	69	83
505330	31	61	65	80	93
505339	31	56	78	89	97
505347	30	50	72	87	96
505358	28	52	75	86	95
509927	41	61	67	61	76

35

Таблиця 15

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах HepG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ	250 нМ
509934	38	61	64	82	58
509958	50	67	72	79	89
509959	50	63	73	80	86
509960	63	61	72	82	74
509974	29	44	75	91	96
510038	29	40	85	89	93
510039	32	34	63	84	84
510040	18	0	51	71	77
510041	34	53	67	76	71
510100	29	64	70	89	93
510106	28	65	64	81	85
510116	13	34	78	89	95

Таблиця 16

Залежне від дози зниження антигена S в надосадній рідині клітин HepG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ
146779	40	58	80	92
146786	47	75	92	98
505329	37	58	71	89
505330	45	66	84	95
505339	62	79	93	96
505347	68	71	89	97
505358	69	83	92	96
509927	54	74	88	94
509934	40	59	78	89
509958	57	77	91	93
509959	54	72	84	100
509960	44	72	91	91
509974	58	77	92	95
510038	58	78	94	98
510039	53	74	89	95
510040	39	70	80	90
510041	47	65	82	92
510100	74	83	95	96
510106	54	75	86	92
510116	61	74	91	94

Таблиця 17

Залежне від дози зниження антигена Е в надосадній рідині клітин HepG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ
146779	14	45	66	76
146786	26	58	75	80
505329	19	26	60	73
505330	28	70	69	80
505339	31	57	77	82
505347	24	33	64	77
505358	26	45	72	81

Таблиця 17

Залежне від дози зниження антигена Е в надосадній рідині клітин НерG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ
509927	34	54	72	79
509934	21	42	59	73
509958	29	45	72	77
509959	60	64	77	80
509960	19	36	67	77
509974	16	48	72	80
510038	20	35	79	80
510039	14	41	64	78
510040	0	8	37	69
510041	9	34	63	76
510100	26	52	73	81
510106	7	42	62	76
510116	27	56	76	81

Таблиця 18

Залежне від дози антисмислове інгібування ДНК HBV у клітинах НерG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ
146779	71	71	84	85
146786	67	81	82	75
505329	53	65	72	67
505330	72	76	86	90
505339	83	85	89	88
505347	76	78	81	87
505358	79	82	90	87
509927	51	75	78	69
509934	61	60	64	75
509958	57	73	69	71
509959	59	54	73	73
509960	48	66	63	54
509974	76	90	84	85
510038	69	76	90	87
510039	70	79	81	86
510040	40	67	68	68
510041	53	71	62	68
510100	76	81	87	87
510106	46	74	73	76
510116	79	84	89	86

Таблиця 19

Загальні рівні білка в надосадочной рідині клітин НерG2.2.15

	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ
PBS	5601	5601	5601	5601
146779	6491	6631	6027	5067
146786	5408	5328	4839	3518
505329	5719	5285	5384	4994
505330	7514	7262	6627	5179
505339	6572	6343	5349	4550
505347	7315	6602	6378	5908

Загальні рівні білка в надосадовчій рідині клітин HepG2.2.15

	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125 нМ
505358	6357	6871	5798	5720
509927	5581	5487	5145	3601
509934	5476	5610	5394	4127
509958	5193	5492	5071	3957
509959	5051	5312	5144	3893
509960	4726	5160	5071	3305
509974	6913	7624	5798	5389
510038	5707	6381	5772	6733
510039	5981	7629	4802	6156
510040	4302	5209	5049	4188
510041	5565	5607	5205	3757
510100	8466	8378	7985	6402
510106	5703	5940	5231	4005
510116	5880	5380	4797	4757

Приклад 9: In vivo інгібування мРНК HBV МОЕ химерними олігонуклеотидами у HBV-трансгенних мишей

5 ISIS 146786, МОЕ химерний олігонуклеотид 5-10-5, і ISIS 510100, МОЕ химерний олігонуклеотид 3-10-4 МОЕ, що демонструють істотне інгібування мРНК HBV, випробовували на трансгенних мишах, які містять ген HBV (лінія Chisari 1.3.32) (Guidotti, L. G. et al., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169) і оцінили ефективність вказаних химерних олігонуклеотидів.

Обробка

10 Двом групам по десять-одинадцять HBV-трансгенних самців і самок мишей двічі на тиждень, протягом чотирьох тижнів, підшкірно вводили 25 мг/кг ISIS 146786 або ISIS 510100. Іншій групі з 14 самців і самок HBV-трансгенних мишей вводили ентекавір, пероральні протівірусні ліки, які використовують для лікування інфекції гепатиту В, у дозі 1 мг/кг, щодня протягом двох тижнів. Іншій групі з 10 самців і самок HBV-трансгенних самок мишей підшкірно вводили PBS двічі на тиждень, протягом чотирьох тижнів. Мишей, яким робили ін'єкції PBS, використовували як

15 контрольну групу. Вимірювали рівні мРНК і ДНК HBV, ALT у плазмі і масу тіла і органів.

Аналіз РНК

20 РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР HBV у реальному часі, використовуючи набори затравкових зондів RTS3370, RTS3371 і RTS3372. Результати представлені як процентне інгібування мРНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком з PBS. Як показано в Таблиці 20, обробка антисмисловими олігонуклеотидами ISIS призвела до істотного зниження мРНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком, незалежно від набору затравкових зондів, використаного для виміру. Ентекавір не знижує експресію мРНК HBV.

Таблиця 20

Інгібування мРНК HBV у печінці HBV-трансгенних мишей у порівнянні з PBS контролем

№ ISIS	RTS3370	RTS3371	RTS3372
146786	82	75	81
510100	93	83	89

25 Аналіз ДНК

30 ДНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР HBV у реальному часі, використовуючи набори затравкових зондів RTS3370 і RTS3371. Рівні нормалізували до RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком з PBS. Як показано в Таблиці 21, обробка антисмисловими олігонуклеотидами ISIS призвела до істотного зниження ДНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком, незалежно від набору затравкових зондів, використаного для виміру. Обробка ентекавіром, як і очікувалося, також знижує рівні ДНК.

Інгібування ДНК HBV у печінці HBV-трансгенних мишей у порівнянні з PBS контролем

№ ISIS	RTS3370	RTS3371
146786	65	69
510100	67	73
Ентекавір	75	96

Функція печінки

- Для оцінки впливу олігонуклеотидів ISIS на печінкову функцію, вимірювали концентрації трансамінази у плазмі з використанням ручного клінічного аналізатора хімічного складу (Тесо Diagnostics, Анахайм, штат Каліфорнія). Вимірювали концентрації ALT (аланін-трансамінази) і представили результати, виражені в МЕ/л, у Таблиці 22. Ці результати показують, що антисмислове інгібування HBV не викликає несприятливої дії на функцію печінки мишей.

Таблиця 22

Вплив обробки антисмисловим олігонуклеотидом на ALT у печінці трансгенних мишей

	МЕ/мл
PBS	12,7
ISIS 146786	24,1
ISIS 510100	25,8
Ентекавір	23,7

- Дані цього дослідження показують, що ISIS 146786 та ISIS 510100 викликають стійке зниження РНК і ДНК HBV у печінці, і обробка цими олігонуклеотидами добре переноситься трансгенними мишами. Приклад 10: Антисмислове інгібування вірусною мРНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами МОЕ

- Додаткові антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV in vitro. У цей аналіз включили також декілька антисмислових олігонуклеотидів з досліджень, описаних вище. Культивовані клітини HepG2.2.15 при щільності 28 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою LipofectAMINE 2000® 100 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділили з клітин і виміряли рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3370. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

- Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди в Таблиці 23 були розроблені як 5-10-5 МОЕ химерні олігонуклеотиди. Ці химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох сторін (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по п'ять нуклеозидів. Кожен нуклеозид у 5' сегменті крила, і кожен нуклеозид у 3' сегменті крила має МОЕ модифікацію цукру. Кожен нуклеозид у центральному сегменті геп має дезокси-цукрову модифікацію. Міжнуклеозидні зв'язки в кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Всі цитозинові залишки в кожному химерному олігонуклеотиді є 5- метилцитозинами.

- "Вірусний цільовий сайт ініціації" вказує 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" вказує 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований у Таблиці 23, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1).

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
1	20	524410	TGGTGAAAGGTTGTGGAATT	70	321
4	23	524411	GTTTGGTGAAAGGTTGTGGA	51	322
7	26	524412	AGAGTTTGGTGAAAGGTTGT	47	323
10	29	524413	TGCAGAGTTTGGTGAAAGGT	74	324
13	32	524414	TCTTGCAGAGTTTGGTGAAA	91	325
16	35	524415	GGATCTTGCAGAGTTTGGTG	93	326
19	38	524416	CTGGGATCTTGCAGAGTTTG	85	327
22	41	524417	ACTCTGGGATCTTGCAGAGT	66	328
25	44	524418	CTCACTCTGGGATCTTGCAG	86	329
28	47	524419	CCTCTCACTCTGGGATCTTG	81	330
31	50	524420	AGGCCTCTCACTCTGGGATC	77	331
34	53	524421	TACAGGCCTCTCACTCTGGG	71	332
37	56	524422	AAATACAGGCCTCTCACTCT	68	333
40	59	524423	GGGAAATACAGGCCTCTCAC	43	334
43	62	524424	GCAGGGAAATACAGGCCTCT	76	335
46	65	524425	CCAGCAGGGAAATACAGGCC	89	336
49	68	524426	CCACCAGCAGGGAAATACAG	82	337
52	71	524427	GAGCCACCAGCAGGGAAATA	53	338
55	74	524428	CTGGAGCCACCAGCAGGGAA	76	339
56	75	524429	ACTGGAGCCACCAGCAGGGA	55	340
57	76	524430	AACTGGAGCCACCAGCAGGG	45	341
58	77	146779	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	57	83
59	78	524431	TGAAGTGGAGCCACCAGCAG	85	342
60	79	524432	CTGAAGTGGAGCCACCAGCA	90	343
61	80	505314	CCTGAAGTGGAGCCACCAGC	93	85
62	81	524433	TCCTGAAGTGGAGCCACCAG	79	344
63	82	524434	CTCCTGAAGTGGAGCCACCA	82	345
65	84	524435	TGCTCCTGAAGTGGAGCCAC	78	346
68	87	524436	TACTGCTCCTGAAGTGGAGC	58	347
71	90	524437	GTTTACTGCTCCTGAAGTGG	40	348
74	93	524438	AGGGTTTACTGCTCCTGAAC	45	349
77	96	524439	AACAGGGTTTACTGCTCCTG	69	350
80	99	524440	CGGAACAGGGTTTACTGCTC	67	351
83	102	524441	AGTCGGAACAGGGTTTACTG	47	352
86	105	524442	AGTAGTCGGAACAGGGTTTA	59	353
89	108	524443	GGCAGTAGTCGGAACAGGGT	47	354
92	111	524444	AGAGGCAGTAGTCGGAACAG	54	355
95	114	524445	GGGAGAGGCAGTAGTCGGA	49	356
98	117	524446	TAAGGGAGAGGCAGTAGTCG	81	357
101	120	524447	CGATAAGGGAGAGGCAGTAG	86	358
104	123	524448	TGACGATAAGGGAGAGGCAG	79	359
107	126	524449	GATTGACGATAAGGGAGAGG	27	360
110	129	524450	GAAGATTGACGATAAGGGAG	53	361
113	132	524451	CGAGAAGATTGACGATAAGG	67	362
116	135	524452	CCTCGAGAAGATTGACGATA	84	363
119	138	524453	AATCCTCGAGAAGATTGACG	79	364
122	141	524454	CCCAATCCTCGAGAAGATTG	65	365
125	144	524455	GTCCCCAATCCTCGAGAAGA	66	366

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
128	147	524456	AGGGTCCCCAATCCTCGAGA	67	367
131	150	524457	CGCAGGGTCCCCAATCCTCG	76	368
134	153	524458	CAGCGCAGGGTCCCCAATCC	59	369
137	156	524459	GTTTCAGCGCAGGGTCCCCAA	80	370
140	159	524460	CATGTTTCAGCGCAGGGTCCC	90	371
143	162	524461	CTCCATGTTTCAGCGCAGGGT	75	372
146	165	524462	GTTCTCCATGTTTCAGCGCAG	54	373
149	168	524463	GATGTTCTCCATGTTTCAGCG	27	374
152	171	524464	TGTGATGTTCTCCATGTTCA	72	375
158	177	524466	TCCTGATGTGATGTTCTCCA	91	376
161	180	524467	GAATCCTGATGTGATGTTCT	77	377
164	183	524468	TAGGAATCCTGATGTGATGT	77	378
167	186	524469	TCCTAGGAATCCTGATGTGA	94	379
170	189	524470	GGGTCTTAGGAATCCTGATG	56	380
188	207	524471	CGCCTGTAACACGAGAAGGG	65	381
191	210	524472	CCCCGCCTGTAACACGAGAA	71	382
194	213	524473	AAACCCCGCCTGTAACACGA	74	383
195	214	524474	AAAACCCCGCCTGTAACACG	72	384
196	215	505315	AAAAACCCCGCCTGTAACAC	52	87
197	216	524475	GAAAAACCCCGCCTGTAACA	38	385
198	217	524476	AGAAAAACCCCGCCTGTAAC	18	386
200	219	524477	CAAGAAAAACCCCGCCTGTA	86	387
203	222	524478	CAACAAGAAAAACCCCGCCT	84	388
204	223	524479	TCAACAAGAAAAACCCCGCC	80	389
205	224	505317	GTCAACAAGAAAAACCCCGC	84	89
206	225	524480	TGTCAACAAGAAAAACCCCG	79	390
207	226	524481	TTGTCAACAAGAAAAACCCC	76	391
209	228	524482	TCTTGTCACAAGAAAAACC	86	392
212	231	524483	GATTCTTGTCACAAGAAAA	57	393
215	234	524484	GAGGATTCTTGTCACAAGA	51	394
218	237	524485	TGTGAGGATTCTTGTCACA	83	395
221	240	524486	TATTGTGAGGATTCTTGTC	61	396
224	243	524487	CGGTATTGTGAGGATTCTTG	74	397
227	246	524488	CTGCGGTATTGTGAGGATTC	49	398
230	249	524489	ACTCTGCGGTATTGTGAGGA	67	399
233	252	524490	TAGACTCTGCGGTATTGTGA	88	400
236	255	524491	GTCTAGACTCTGCGGTATTG	84	401
239	258	524492	CGAGTCTAGACTCTGCGGTA	82	402
242	261	524493	CCACGAGTCTAGACTCTGCG	94	403
243	262	524494	ACCACGAGTCTAGACTCTGC	87	404
244	263	146821	CACCACGAGTCTAGACTCTG	87	92
245	264	524495	CCACCACGAGTCTAGACTCT	80	405
246	265	524496	TCCACCACGAGTCTAGACTC	65	406
247	266	505318	GTCCACCACGAGTCTAGACT	65	96
248	267	524497	AGTCCACCACGAGTCTAGAC	46	407
249	268	524498	AAGTCCACCACGAGTCTAGA	54	408
250	269	509921	GAAGTCCACCACGAGTCTAG	35	97
251	270	509922	AGAAGTCCACCACGAGTCTA	51	99
252	271	509923	GAGAAGTCCACCACGAGTCT	49	101

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
253	272	505319	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	60	103
254	273	509924	GAGAGAAGTCCACCACGAGT	46	105
255	274	509925	TGAGAGAAGTCCACCACGAG	79	108
256	275	505320	TTGAGAGAAGTCCACCACGA	84	111
257	276	524499	ATTGAGAGAAGTCCACCACG	83	409
260	279	524500	AAAAATTGAGAGAAGTCCACC	71	410
263	282	524501	TAGAAAATTGAGAGAAGTCC	67	411
266	285	524502	CCCTAGAAAATTGAGAGAAG	88	412
269	288	524503	TCCCCCTAGAAAATTGAGAG	82	413
272	291	524504	AGTTCCCCCTAGAAAATTGA	66	414
275	294	524505	GGTAGTTCCCCCTAGAAAAT	0	415
278	297	524506	CACGGTAGTTCCCCCTAGAA	65	416
281	300	524507	ACACACGGTAGTTCCCCCTA	87	417
284	303	524508	AAGACACACGGTAGTTCCCC	76	418
287	306	524509	GCCAAGACACACGGTAGTTC	61	419
290	309	524510	TTGGCCAAGACACACGGTAG	87	420
291	310	524511	TTTGGCCAAGACACACGGTA	87	421
292	311	524512	TTTTGGCCAAGACACACGGT	93	422
293	312	505323	ATTTTGGCCAAGACACACGG	83	123
294	313	524513	AATTTTGGCCAAGACACACG	79	423
295	314	524514	GAATTTTGGCCAAGACACAC	74	424
298	317	524515	TGCGAATTTTGGCCAAGACA	78	425
300	319	524516	ACTGCGAATTTTGGCCAAGA	71	426
301	320	524517	GA CTGCGAATTTTGGCCAAG	71	427
302	321	505325	GGACTGCGAATTTTGGCCAA	50	125
303	322	524518	GGGACTGCGAATTTTGGCCA	55	428
321	340	524519	GTGAGTGATTGGAGGTTGGG	68	429
324	343	524520	TTGGTGAGTGATTGGAGGTT	84	430
327	346	524521	AGGTTGGTGAGTGATTGGAG	64	431
330	349	524522	AGGAGGTTGGTGAGTGATTG	58	432
333	352	524523	GACAGGAGGTTGGTGAGTGA	62	433
336	355	524524	GAGGACAGGAGGTTGGTGAG	56	434
339	358	524525	TTGGAGGACAGGAGGTTGGT	81	435
342	361	524526	AAGTTGGAGGACAGGAGGTT	77	436
345	364	524527	GACAAGTTGGAGGACAGGAG	69	437
348	367	524528	CAGGACAAGTTGGAGGACAG	82	438
351	370	524529	AACCAGGACAAGTTGGAGGA	67	439
354	373	524530	GATAACCAGGACAAGTTGGA	53	440
357	376	524531	AGCGATAACCAGGACAAGTT	55	441
358	377	524532	CAGCGATAACCAGGACAAGT	84	442
359	378	524533	CCAGCGATAACCAGGACAAG	86	443
360	379	505326	TCCAGCGATAACCAGGACAA	79	126
361	380	524534	ATCCAGCGATAACCAGGACA	85	444
362	381	524535	CATCCAGCGATAACCAGGAC	90	445
364	383	524536	CACATCCAGCGATAACCAGG	82	446
365	384	524537	ACACATCCAGCGATAACCAG	72	447
366	385	505327	GACACATCCAGCGATAACCA	61	127
367	386	524538	AGACACATCCAGCGATAACC	79	448
368	387	524539	CAGACACATCCAGCGATAAC	73	449

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
370	389	524540	CGCAGACACATCCAGCGATA	94	450
373	392	524541	CGCCGCAGACACATCCAGCG	84	451
390	409	524542	AGAGGAAGATGATAAAACGC	45	452
393	412	524543	TGAAGAGGAAGATGATAAAA	62	453
396	415	524544	GGATGAAGAGGAAGATGATA	58	454
399	418	524545	GCAGGATGAAGAGGAAGATG	48	455
402	421	524546	GCAGCAGGATGAAGAGGAAG	60	456
405	424	524547	ATAGCAGCAGGATGAAGAGG	84	457
408	427	524548	GGCATAGCAGCAGGATGAAG	56	458
409	428	524549	AGGCATAGCAGCAGGATGAA	78	459
410	429	524550	GAGGCATAGCAGCAGGATGA	67	460
411	430	505329	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	85	136
412	431	509926	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	84	139
413	432	509927	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	68	142
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	82	20
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	83	22
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	80	24
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	78	26
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	80	28
419	438	524551	CAAGAAGATGAGGCATAGCA	55	461
422	441	524552	CAACAAGAAGATGAGGCATA	90	462
425	444	524553	AACCAACAAGAAGATGAGGC	82	463
428	447	524554	AAGAACCAACAAGAAGATGA	79	464
431	450	524555	CAGAAGAACCAACAAGAAGA	72	465
434	453	524556	GTCCAGAAGAACCAACAAGA	87	466
437	456	524557	ATAGTCCAGAAGAACCAACA	72	467
440	459	524558	TTGATAGTCCAGAAGAACCA	76	468
443	462	524559	ACCTTGATAGTCCAGAAGAA	78	469
446	465	524560	CATACCTTGATAGTCCAGAA	77	470
449	468	524561	CAACATACCTTGATAGTCCA	69	471
452	471	524562	GGGCAACATACCTTGATAGT	39	472
455	474	524563	AACGGGCAACATACCTTGAT	72	473
456	475	524564	AAACGGGCAACATACCTTGA	86	474
457	476	505332	CAAACGGGCAACATACCTTG	85	166
458	477	524565	ACAAACGGGCAACATACCTT	80	475
459	478	524566	GACAAACGGGCAACATACCT	42	476
461	480	524567	AGGACAAACGGGCAACATAC	47	477
464	483	524568	TAGAGGACAAACGGGCAACA	81	478
467	486	524569	AATTAGAGGACAAACGGGCA	72	479
470	489	524570	TGGAATTAGAGGACAAACGG	84	480
471	490	524571	CTGGAATTAGAGGACAAACG	86	481
472	491	505335	CCTGGAATTAGAGGACAAAC	89	174
473	492	524572	TCCTGGAATTAGAGGACAAA	92	482
474	493	524573	ATCCTGGAATTAGAGGACAA	86	483
476	495	524574	GGATCCTGGAATTAGAGGAC	76	484
479	498	524575	TGAGGATCCTGGAATTAGAG	77	485
482	501	524576	GGTTGAGGATCCTGGAATTA	62	486
485	504	524577	GGTGGTTGAGGATCCTGGAA	73	487
488	507	524578	GCTGGTGGTTGAGGATCCTG	84	488

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
491	510	524579	CGTGCTGGTGGTTGAGGATC	79	489
494	513	524580	TCCCGTGCTGGTGGTTGAGG	83	490
497	516	524581	TGGTCCCGTGCTGGTGGTTG	66	491
500	519	524582	GCATGGTCCCGTGCTGGTGG	77	492
503	522	524583	TCGGCATGGTCCCGTGCTGG	0	493
506	525	524584	GGTTCGGCATGGTCCCGTGC	56	494
509	528	524585	GCAGGTTCCGGCATGGTCCCG	61	495
512	531	524586	CATGCAGGTTCCGGCATGGTC	87	496
515	534	524587	AGTCATGCAGGTTCCGGCATG	77	497
518	537	524588	AGTAGTCATGCAGGTTCCGGC	64	498
521	540	524589	AGCAGTAGTCATGCAGGTTTC	61	499
524	543	524590	TTGAGCAGTAGTCATGCAGG	86	500
527	546	524591	TCCTTGAGCAGTAGTCATGC	80	501
530	549	524592	GGTTCCTTGAGCAGTAGTCA	50	502
533	552	524593	AGAGGTTCCCTTGAGCAGTAG	61	503
536	555	524594	CATAGAGGTTCCCTTGAGCAG	89	504
539	558	524595	ATACATAGAGGTTCCCTTGAG	87	505
542	561	524596	GGGATACATAGAGGTTCCCTT	0	506
545	564	524597	GGAGGGATACATAGAGGTTTC	38	507
548	567	524598	ACAGGAGGGATACATAGAGG	73	508
551	570	524599	GCAACAGGAGGGATACATAG	67	509
554	573	524600	ACAGCAACAGGAGGGATACA	72	510
557	576	524601	GGTACAGCAACAGGAGGGAT	59	511
560	579	524602	TTTGGTACAGCAACAGGAGG	81	512
563	582	524603	AGGTTTGGTACAGCAACAGG	74	513
566	585	524604	CGAAGGTTTGGTACAGCAAC	85	514
569	588	524605	GTCCGAAGGTTTGGTACAGC	76	515
572	591	524606	TCCGTCCGAAGGTTTGGTAC	80	516
575	594	524607	ATTTCCGTCCGAAGGTTTGG	88	517
578	597	524608	GCAATTTCCGTCCGAAGGTT	50	518
581	600	524609	GGTGCAATTTCCGTCCGAAG	55	519
584	603	524610	ACAGGTGCAATTTCCGTCCG	81	520
587	606	524611	AATACAGGTGCAATTTCCGT	88	521
590	609	524612	GGGAATACAGGTGCAATTTTC	32	522
593	612	524613	GATGGGAATACAGGTGCAAT	49	523
608	627	524614	AGCCCAGGATGATGGGATGG	89	524
611	630	524615	GAAAGCCCAGGATGATGGGA	71	525
614	633	524616	TCCGAAAGCCCAGGATGATG	86	526
617	636	524617	TTTTCCGAAAGCCCAGGATG	97	527
620	639	524618	GAATTTTCCGAAAGCCCAGG	80	528
623	642	524619	TAGGAATTTTCCGAAAGCCC	95	529
626	645	524620	CCATAGGAATTTTCCGAAAG	88	530
629	648	524621	CTCCCATAGGAATTTTCCGA	83	531
632	651	524622	CCACTCCCATAGGAATTTTC	68	532
635	654	524623	GGCCCACTCCCATAGGAATT	60	533
638	657	524624	TGAGGCCCACTCCCATAGGA	57	534
641	660	524625	GGCTGAGGCCCACTCCCAT	62	535
644	663	524626	ACGGGCTGAGGCCCACTCCC	57	536
647	666	524627	GAAACGGGCTGAGGCCCACT	62	537

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
650	669	524628	GGAGAAACGGGCTGAGGCC	31	538
653	672	524629	CCAGGAGAAACGGGCTGAGG	77	539
656	675	524630	GAGCCAGGAGAAACGGGCTG	48	540
659	678	524631	ACTGAGCCAGGAGAAACGGG	43	541
662	681	524632	TAAACTGAGCCAGGAGAAAC	67	542
665	684	524633	TAGTAAACTGAGCCAGGAGA	86	543
668	687	524634	CACTAGTAAACTGAGCCAGG	96	544
669	688	524635	GCACTAGTAAACTGAGCCAG	83	545
671	690	524636	TGGCACTAGTAAACTGAGCC	84	546
672	691	524637	ATGGCACTAGTAAACTGAGC	82	547
674	693	524638	AAATGGCACTAGTAAACTGA	74	548
677	696	524639	AACAAATGGCACTAGTAAAC	63	549
678	697	524640	GAACAAATGGCACTAGTAAA	67	550
679	698	505338	TGAACAAATGGCACTAGTAA	84	186
680	699	524641	CTGAACAAATGGCACTAGTA	95	551
681	700	524642	ACTGAACAAATGGCACTAGT	77	552
682	701	505339	CACTGAACAAATGGCACTAG	95	187
683	702	524643	CCACTGAACAAATGGCACTA	89	553
684	703	524644	ACCACTGAACAAATGGCACT	90	554
686	705	524646	GAACCACTGAACAAATGGCA	82	555
687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	90	39
689	708	524647	TACGAACCACTGAACAAATG	79	556
690	709	146824	CTACGAACCACTGAACAAAT	72	557
692	711	524648	CCCTACGAACCACTGAACAA	73	558
693	712	524649	GCCCTACGAACCACTGAACA	83	559
695	714	524650	AAGCCCTACGAACCACTGAA	82	560
696	715	524651	AAAGCCCTACGAACCACTGA	81	561
697	716	505342	GAAAGCCCTACGAACCACTG	66	198
698	717	524652	GGAAAGCCCTACGAACCACT	59	562
699	718	524653	GGGAAAGCCCTACGAACCACT	46	563
718	737	524654	ACTGAAAGCCAAACAGTGGG	64	564
721	740	524655	ATAACTGAAAGCCAAACAGT	0	565
724	743	524656	CATATAACTGAAAGCCAAAC	70	566
727	746	524657	ATCCATATAACTGAAAGCCA	91	567
730	749	524658	ATCATCCATATAACTGAAAG	69	568
733	752	524659	CACATCATCCATATAACTGA	70	569
736	755	524660	TACCACATCATCCATATAAC	57	570
739	758	524661	CAATACCACATCATCCATAT	70	571
742	761	524662	CCCCAATACCACATCATCCA	85	572
745	764	524663	GGCCCCCAATACCACATCAT	70	573
748	767	524664	CTTGGCCCCCAATACCACAT	82	574
751	770	524665	AGACTTGGCCCCCAATACCA	77	575
754	773	524666	TACAGACTTGGCCCCCAATA	77	576
757	776	524667	CTGTACAGACTTGGCCCCCA	90	577
760	779	524668	ATGCTGTACAGACTTGGCCC	79	578
763	782	524669	AAGATGCTGTACAGACTTGG	79	579
766	785	524670	CTCAAGATGCTGTACAGACT	84	580
769	788	524671	GGAICTAAGATGCTGTACAG	24	581
772	791	524672	AAGGGACTCAAGATGCTGTA	57	582

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
775	794	524673	AAAAAGGGACTCAAGATGCT	66	583
778	797	524674	GGTAAAAAGGGACTCAAGAT	30	584
781	800	524675	AGCGGTAAAAAGGGACTCAA	68	585
784	803	524676	AACAGCGGTAAAAAGGGACT	67	586
787	806	524677	GGTAACAGCGGTAAAAAGGG	48	587
790	809	524678	ATTGGTAACAGCGGTAAAAA	81	588
793	812	524679	AAAATTGGTAACAGCGGTAA	89	589
796	815	524680	AAGAAAATTGGTAACAGCGG	84	590
799	818	524681	CAAAAGAAAATTGGTAACAG	41	591
802	821	524682	AGACAAAAGAAAATTGGTAA	51	592
805	824	524683	CAAAGACAAAAGAAAATTGG	66	593
808	827	524684	ACCCAAAGACAAAAGAAAAT	61	594
811	830	524685	TATACCCAAAGACAAAAGAA	79	595
814	833	524686	ATGTATACCCAAAGACAAA	84	596
817	836	524687	TAAATGTATACCCAAAGACA	77	597
820	839	524688	GTTTAAATGTATACCCAAAG	80	598
821	840	524689	GGTTTAAATGTATACCCAAA	71	599
822	841	524690	GGGTTTAAATGTATACCCAA	85	600
823	842	505344	AGGGTTTAAATGTATACCCA	85	206
824	843	524691	TAGGGTTTAAATGTATACCC	90	601
825	844	524692	TTAGGGTTTAAATGTATACC	83	602
827	846	524693	TGTTAGGGTTTAAATGTATA	53	603
830	849	524694	TTTTGTTAGGGTTTAAATGT	67	604
845	864	524695	AACCCCATCTCTTTGTTTTG	81	605
848	867	524696	AGTAACCCCATCTCTTTGTT	71	606
851	870	524697	GAGAGTAACCCCATCTCTTT	65	607
854	873	524698	TCAGAGAGTAACCCCATCTC	96	608
857	876	524699	AATTCAGAGAGTAACCCCAT	94	609
860	879	524700	TAAAATTCAGAGAGTAACCC	71	610
863	882	524701	CCATAAAATTCAGAGAGTAA	90	611
866	885	524702	AACCCATAAAATTCAGAGAG	86	612
869	888	524703	CATAACCCATAAAATTCAGA	72	613
872	891	524704	TGACATAACCCATAAAATTC	81	614
875	894	524705	CAATGACATAACCCATAAAA	81	615
878	897	524706	TTCCAATGACATAACCCATA	95	616
881	900	524707	AACTTCCAATGACATAACCC	91	617
884	903	524708	CATAACTTCCAATGACATAA	83	618
887	906	524709	ACCCATAACTTCCAATGACA	95	619
890	909	524710	AGGACCCATAACTTCCAATG	66	620
893	912	524711	GCAAGGACCCATAACTTCCA	41	621
896	915	524712	GTGGCAAGGACCCATAACTT	53	622
899	918	524713	CTTGTGGCAAGGACCCATAA	91	623
902	921	524714	GTTCTTGTGGCAAGGACCCA	77	624
905	924	524715	TGTGTTCTTGTGGCAAGGAC	90	625
908	927	524716	TGATGTGTTCTTGTGGCAAG	90	626
911	930	524717	GTATGATGTGTTCTTGTGGC	82	627
914	933	524718	TTTGTATGATGTGTTCTTGT	95	628
930	949	524719	AAACATTCTTTGATTTTTTG	61	629
933	952	524720	CTAAAACATTCTTTGATTTT	43	630

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
936	955	524721	TTTCTAAAACATTCTTTGAT	90	631
939	958	524722	AGTTTTCTAAAACATTCTTT	75	632
942	961	524723	GGAAGTTTTCTAAAACATTC	52	633
945	964	524724	ATAGGAAGTTTTCTAAAACA	74	634
948	967	524725	TTAATAGGAAGTTTTCTAAA	40	635
951	970	524726	CTGTTAATAGGAAGTTTTCT	93	636
954	973	524727	GGCCTGTTAATAGGAAGTTT	87	637
957	976	524728	ATAGGCCTGTTAATAGGAAG	85	638
960	979	524729	TCAATAGGCCTGTTAATAGG	92	639
963	982	524730	CAATCAATAGGCCTGTTAAT	90	640
966	985	524731	TTCCAATCAATAGGCCTGTT	96	641
969	988	524732	ACTTTCCAATCAATAGGCCT	77	642
972	991	146826	CATACTTTCCAATCAATAGG	92	643
975	994	524733	TGACATACTTTCCAATCAAT	91	644
978	997	524734	CGTTGACATACTTTCCAATC	95	645
996	1015	524735	CCCAAAAGACCCACAATTCTG	92	646
999	1018	524736	AAACCCAAAAGACCCACAAT	74	647
1002	1021	524737	GCAAAACCCAAAAGACCCAC	85	648
1005	1024	524738	GCAGCAAAACCCAAAAGACC	70	649
1025	1044	524739	AACCACATTGTGTAAATGGG	90	650
1028	1047	524740	GATAACCACATTGTGTAAAT	58	651
1031	1050	524741	CAGGATAACCACATTGTGTA	83	652
1034	1053	524742	ACGCAGGATAACCACATTGT	84	653
1037	1056	524743	TTAACGCAGGATAACCACAT	93	654
1040	1059	524744	GCATTAACGCAGGATAACCA	60	655
1043	1062	524745	AGGGCATTAAACGCAGGATAA	58	656
1046	1065	524746	ACAAGGGCATTAAACGCAGGA	75	657
1049	1068	524747	CATACAAGGGCATTAAACGCA	89	658
1052	1071	524748	ATGCATACAAGGGCATTAAAC	87	659
1055	1074	524749	TACATGCATACAAGGGCATT	86	660
1058	1077	524750	GAATACATGCATACAAGGGC	75	661
1061	1080	524751	ATTGAATACATGCATACAAG	81	662
1064	1083	524752	TAGATTGAATACATGCATAC	85	663
1067	1086	524753	GCTTAGATTGAATACATGCA	69	664
1070	1089	524754	CCTGCTTAGATTGAATACAT	90	665
1073	1092	524755	AAGCCTGCTTAGATTGAATA	76	666
1076	1095	524756	TGAAAGCCTGCTTAGATTGA	76	667
1079	1098	524757	AAGTGAAAGCCTGCTTAGAT	68	668
1082	1101	524758	AGAAAGTGAAAGCCTGCTTA	81	669
1085	1104	524759	GCGAGAAAGTGAAAGCCTGC	61	670
1088	1107	524760	TTGGCGAGAAAGTGAAAGCC	89	671
1091	1110	524761	AAGTTGGCGAGAAAGTGAAA	74	672
1094	1113	524762	TGTAAGTTGGCGAGAAAGTG	85	673
1097	1116	524763	CCTTGTAAGTTGGCGAGAAA	90	674
1100	1119	524764	AGGCCTTGTAAGTTGGCGAG	93	675
1103	1122	524765	GAAAGGCCTTGTAAGTTGGC	78	676
1106	1125	524766	ACAGAAAGGCCTTGTAAGTT	76	677
1109	1128	524767	TACACAGAAAGGCCTTGTA	94	678
1112	1131	524768	GTTTACACAGAAAGGCCTTG	80	679

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
1115	1134	524769	ATTGTTTACACAGAAAGGCC	83	680
1118	1137	524770	GGTATTGTTTACACAGAAAG	63	681
1121	1140	524771	TCAGGTATTGTTTACACAGA	93	682
1124	1143	524772	GGTTCAGGTATTGTTTACAC	68	683
1127	1146	524773	AAAGGTTTCAGGTATTGTTTA	82	684
1130	1149	524774	GGTAAAGGTTTCAGGTATTGT	68	685
1150	1169	524775	TGGCCGTTGCCGGGCAACGG	74	686
1153	1172	524776	ACCTGGCCGTTGCCGGGCAA	77	687
1156	1175	524777	CAGACCTGGCCGTTGCCGGG	88	688
1159	1178	524778	GCACAGACCTGGCCGTTGCC	80	689
1162	1181	524779	TTGGCACAGACCTGGCCGTT	85	690
1165	1184	524780	CACTTGGCACAGACCTGGCC	93	691
1168	1187	524781	AAACACTTGGCACAGACCTG	90	692
1169	1188	524782	CAAACACTTGGCACAGACCT	75	693
1170	1189	505345	GCAAACACTTGGCACAGACC	78	207
1171	1190	524783	AGCAAACACTTGGCACAGAC	84	694
1172	1191	524784	CAGCAAACACTTGGCACAGA	90	695
1174	1193	524785	GTCAGCAAACACTTGGCACA	79	696
1200	1219	524786	ACCAAGCCCCAGCCAGTGGG	57	697
1203	1222	524787	ATGACCAAGCCCCAGCCAGT	74	698
1206	1225	524788	CCCATGACCAAGCCCCAGCC	90	699
1209	1228	524789	TGGCCCATGACCAAGCCCCA	96	700
1212	1231	524790	TGATGGCCCATGACCAAGCC	79	701
1215	1234	524791	CGCTGATGGCCCATGACCAA	97	702
1218	1237	524792	ACGCGCTGATGGCCCATGAC	98	703
1221	1240	524793	CGCACGCGCTGATGGCCCAT	98	704
1224	1243	524794	CCACGCACGCGCTGATGGCC	98	705
1227	1246	524795	GTTCCACGCACGCGCTGATG	98	706
1230	1249	524796	AAGGTTCCACGCACGCGCTG	99	707
1233	1252	524797	GAAAAGGTTCCACGCACGCG	97	708
1236	1255	524798	GCCGAAAAGGTTCCACGCAC	98	709
1239	1258	524799	GGAGCCGAAAAGGTTCCACG	75	710
1242	1261	524800	AGAGGAGCCGAAAAGGTTCC	79	711
1245	1264	524801	GGCAGAGGAGCCGAAAAGGT	98	712
1248	1267	524802	ATCGGCAGAGGAGCCGAAAA	73	713
1251	1270	524803	TGGATCGGCAGAGGAGCCGA	91	714
1254	1273	524804	GTATGGATCGGCAGAGGAGC	98	715
1257	1276	524805	GCAGTATGGATCGGCAGAGG	98	716
1258	1277	524806	CGCAGTATGGATCGGCAGAG	98	717
1259	1278	505346	CCGCAGTATGGATCGGCAGA	98	210
1260	1279	146785	TCCGCAGTATGGATCGGCAG	98	718
1261	1280	524807	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	98	719
1262	1281	505347	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	98	212
1263	1282	524808	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	96	720
1264	1283	524809	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	97	721
1266	1285	524810	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	96	722
1269	1288	524811	GCTAGGAGTTCCGCAGTATG	96	723
1272	1291	524812	GCGGCTAGGAGTTCCGCAGT	75	724
1275	1294	524813	CAAGCGGCTAGGAGTTCCGC	86	725

Таблиця 23

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	% інгібування	SEQ ID NO
1278	1297	524814	AAACAAGCGGCTAGGAGTTC	73	726
1281	1300	524815	GCAAAACAAGCGGCTAGGAG	71	727
1282	1301	524816	AGCAAAACAAGCGGCTAGGA	89	728
1283	1302	505352	GAGCAAAACAAGCGGCTAGG	76	217
1284	1303	524817	CGAGCAAAACAAGCGGCTAG	78	729
1285	1304	524818	GCGAGCAAAACAAGCGGCTA	71	730
1286	1305	505353	TGCGAGCAAAACAAGCGGCT	82	218
1287	1306	524819	CTGCGAGCAAAACAAGCGGC	82	731
1288	1307	524820	GCTGCGAGCAAAACAAGCGG	67	732
1290	1309	524821	CTGCTGCGAGCAAAACAAGC	79	733
1293	1312	524822	GACCTGCTGCGAGCAAAACA	87	734
1296	1315	524823	CCAGACCTGCTGCGAGCAAA	94	735
1299	1318	524824	GCTCCAGACCTGCTGCGAGC	80	736
1302	1321	524825	TTTGCTCCAGACCTGCTGCG	70	737
1305	1324	524826	ATGTTTGCTCCAGACCTGCT	75	738
1308	1327	524827	ATAATGTTTGCTCCAGACCT	55	739
1311	1330	524828	CCGATAATGTTTGCTCCAGA	87	740
1314	1333	524829	GTCCCGATAATGTTTGCTCC	80	741
1317	1336	524830	TCAGTCCCGATAATGTTTGC	76	742
1320	1339	524831	TTATCAGTCCCGATAATGTT	53	743
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	96	224

Приклад 11: Антисмислове інгібування вірусною мРНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами МОЕ

Додаткові антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV *in vitro*. У цей аналіз включили також декілька антисмислових олігонуклеотидів з досліджень, описаних вище. Культивовані клітини HepG2.2.15 при щільності 28 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою LipofectAMINE 2000® 70 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділили з клітин і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3370. Рівні мРНК деяких химерних олігонуклеотидів також вимірювали за допомогою RTS3372. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди в Таблицях 24 і 25 були розроблені як 5'-10-5 МОЕ химерні олігонуклеотиди. Ці химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеотидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'- дезоксинуклеотидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по п'ять нуклеотидів. Кожен нуклеотид у 5' сегменті крила, і кожен нуклеотид у 3' сегменті крила має МОЕ модифікацію цукру. Кожен нуклеотид у центральному сегменті геп має дезокси-цукрову модифікацію. Міжнуклеотидні зв'язки у кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Усі цитозинові залишки в кожному химерному олігонуклеотиді є 5-метилцитозинами.

"Вірусний цільовий сайт ініціації" вказує 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" вказує 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований у Таблиці 24, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1). Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований у Таблиці 25, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1286 (переставлена версія доступу GENBANK № U95551.1). "Н/в" вказує, що дані інгібування для цього конкретного

химерного олігонуклеотида не були виміряні конкретним набором затравкових зондів.

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
1323	1342	524832	GAGTTATCAGTCCCGATAAT	63	н/в	744
1326	1345	524833	ACAGAGTTATCAGTCCCGAT	82	н/в	745
1329	1348	524834	ACAACAGAGTTATCAGTCCC	52	н/в	746
1332	1351	524835	AGGACAACAGAGTTATCAGT	57	н/в	747
1335	1354	524836	GAGAGGACAACAGAGTTATC	49	н/в	748
1338	1357	524837	CGGGAGAGGACAACAGAGTT	0	н/в	749
1341	1360	524838	TTGCGGGAGAGGACAACAGA	17	н/в	750
1344	1363	524839	TATTTGCGGGAGAGGACAAC	30	н/в	751
1347	1366	524840	GTATATTTGCGGGAGAGGAC	22	н/в	752
1350	1369	524841	GATGTATATTTGCGGGAGAG	32	н/в	753
1353	1372	524842	TACGATGTATATTTGCGGGA	76	н/в	754
1356	1375	524843	GGATACGATGTATATTTGCG	76	н/в	755
1359	1378	524844	CATGGATACGATGTATATTT	87	н/в	756
1362	1381	524845	AGCCATGGATACGATGTATA	70	н/в	757
1365	1384	524846	AGCAGCCATGGATACGATGT	22	н/в	758
1368	1387	524847	CCTAGCAGCCATGGATACGA	67	н/в	759
1371	1390	524848	CAGCCTAGCAGCCATGGATA	56	н/в	760
1374	1393	524849	GCACAGCCTAGCAGCCATGG	38	н/в	761
1377	1396	524850	GCAGCACAGCCTAGCAGCCA	11	н/в	762
1380	1399	524851	TTGGCAGCACAGCCTAGCAG	34	н/в	763
1383	1402	524852	CAGTTGGCAGCACAGCCTAG	47	н/в	764
1386	1405	524853	ATCCAGTTGGCAGCACAGCC	45	н/в	765
1389	1408	524854	AGGATCCAGTTGGCAGCACA	36	н/в	766
1392	1411	524855	CGCAGGATCCAGTTGGCAGC	41	н/в	767
1395	1414	524856	CCGCGCAGGATCCAGTTGGC	72	н/в	768
1398	1417	524857	GTCCCGCGCAGGATCCAGTT	55	н/в	769
1457	1476	524858	AGCGACCCCGAGAAGGGTCG	17	н/в	770
1460	1479	524859	CCAAGCGACCCCGAGAAGGG	45	н/в	771
1463	1482	524860	GTCCCAAGCGACCCCGAGAA	8	н/в	772
1466	1485	524861	AGAGTCCCAAGCGACCCCGA	51	н/в	773
1469	1488	524862	GAGAGAGTCCCAAGCGACCC	28	н/в	774
1472	1491	524863	GACGAGAGAGTCCCAAGCGA	37	н/в	775
1492	1511	524864	GAACGGCAGACGGAGAAGGG	27	н/в	776
1498	1517	524866	CGGTCGGAACGGCAGACGGA	78	н/в	777
1501	1520	524867	GGTCGGTCGGAACGGCAGAC	78	н/в	778
1504	1523	524868	CGTGGTCGGTCGGAACGGCA	79	н/в	779
1507	1526	524869	CCCCGTGGTCGGTCGGAACG	70	н/в	780
1510	1529	524870	GCGCCCCGTGGTCGGTCGGA	78	н/в	781
1513	1532	524871	GGTGCGCCCCGTGGTCGGTC	74	н/в	782
1514	1533	524872	AGGTGCGCCCCGTGGTCGGT	63	н/в	783
1515	1534	505354	GAGGTGCGCCCCGTGGTCGG	70	н/в	220
1516	1535	524873	AGAGGTGCGCCCCGTGGTCG	72	н/в	784
1517	1536	524874	GAGAGGTGCGCCCCGTGGTC	49	н/в	785
1518	1537	505355	AGAGAGGTGCGCCCCGTGGT	64	н/в	221
1519	1538	524875	AAGAGAGGTGCGCCCCGTGG	57	н/в	786
1520	1539	524876	AAAGAGAGGTGCGCCCCGTG	63	н/в	787
1521	1540	505356	TAAAGAGAGGTGCGCCCCGT	68	н/в	222
1522	1541	524877	GTAAAGAGAGGTGCGCCCCG	50	н/в	788

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
1523	1542	524878	CGTAAAGAGAGGTGCGCCCC	64	н/в	789
1550	1569	524879	GATGAGAAGGCACAGACGGG	70	н/в	790
1553	1572	524880	GCAGATGAGAAGGCACAGAC	81	н/в	791
1556	1575	524881	CCGGCAGATGAGAAGGCACA	80	н/в	792
1559	1578	524882	GGTCCGGCAGATGAGAAGGC	84	н/в	793
1562	1581	524883	CACGGTCCGGCAGATGAGAA	79	н/в	794
1565	1584	524884	GCACACGGTCCGGCAGATGA	83	н/в	795
1568	1587	524885	AGTGACACGGTCCGGCAGA	77	н/в	796
1571	1590	524886	CGAAGTGACACGGTCCGGC	89	н/в	797
1574	1593	524887	AAGCGAAGTGACACGGTCC	85	н/в	798
1575	1594	524888	GAAGCGAAGTGACACGGTC	83	н/в	799
1576	1595	524889	TGAAGCGAAGTGACACGGT	83	н/в	800
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGACACGG	88	85	224
1578	1597	524890	GGTGAAGCGAAGTGACACG	83	н/в	801
1579	1598	524891	AGGTGAAGCGAAGTGACAC	82	н/в	802
1580	1599	505357	GAGGTGAAGCGAAGTGACA	79	н/в	803
1581	1600	524892	AGAGGTGAAGCGAAGTGAC	73	н/в	804
1582	1601	524893	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	80	н/в	805
1583	1602	505358	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	84	н/в	226
1584	1603	524894	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	74	н/в	806
1585	1604	524895	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	72	н/в	807
1586	1605	505359	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	78	н/в	227
1604	1623	524896	ACGGTGGTCTCCATGCGACG	79	н/в	808
1607	1626	524897	TTCACGGTGGTCTCCATGCG	75	н/в	809
1630	1649	524898	CCTTGGGCAACATTCCGGTGG	77	н/в	810
1633	1652	524899	AGACCTTGGGCAACATTCCGG	76	н/в	811
1636	1655	524900	GTAAGACCTTGGGCAACATT	73	н/в	812
1639	1658	524901	TATGTAAGACCTTGGGCAAC	60	н/в	813
1642	1661	524902	TCTTATGTAAGACCTTGGGC	72	н/в	814
1645	1664	524903	TCCTCTTATGTAAGACCTTG	75	н/в	815
1648	1667	524904	GAGTCCTCTTATGTAAGACC	65	н/в	816
1651	1670	524905	CAAGAGTCCTCTTATGTAAG	76	н/в	817
1654	1673	524906	GTCCAAGAGTCCTCTTATGT	78	н/в	818
1657	1676	524907	AGAGTCCAAGAGTCCTCTTA	82	н/в	819
1660	1679	524908	CAGAGAGTCCAAGAGTCCTC	82	н/в	820
1663	1682	524909	TTGCAGAGAGTCCAAGAGTC	76	н/в	821
1666	1685	524910	ACATTGCAGAGAGTCCAAGA	76	н/в	822
1669	1688	524911	TTGACATTGCAGAGAGTCCA	74	н/в	823
1689	1708	524912	GTATGCCTCAAGGTCGGTCG	76	н/в	824
1692	1711	524913	GAAGTATGCCTCAAGGTCGG	73	н/в	825
1695	1714	524914	TTTGAAGTATGCCTCAAGGT	76	н/в	826
1698	1717	524915	GTCTTTGAAGTATGCCTCAA	75	н/в	827
1701	1720	524916	ACAGTCTTTGAAGTATGCCT	77	н/в	828
1704	1723	524917	CAAACAGTCTTTGAAGTATG	55	н/в	829
1707	1726	524918	AAACAAACAGTCTTTGAAGT	59	н/в	830
1710	1729	524919	TTTAAACAAACAGTCTTTGA	53	н/в	831
1713	1732	524920	GTCTTTAAACAAACAGTCTT	3	н/в	832
1716	1735	524921	CCAGTCTTTAAACAAACAGT	75	н/в	833
1719	1738	524922	CTCCAGTCTTTAAACAAAC	70	н/в	834
1722	1741	524923	CTCCTCCCAGTCTTTAAACA	68	н/в	835

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
1725	1744	524924	CAACTCCTCCCAGTCTTTAA	62	н/в	836
1728	1747	524925	CCCCAACTCCTCCCAGTCTT	63	н/в	837
1731	1750	524926	CTCCCCCAACTCCTCCCAGT	62	н/в	838
1734	1753	524927	CTCCTCCCCCAACTCCTCCC	55	н/в	839
1737	1756	524928	AATCTCCTCCCCCAACTCCT	61	н/в	840
1740	1759	524929	TCTAATCTCCTCCCCCAACT	61	н/в	841
1743	1762	524930	TAATCTAATCTCCTCCCCCA	70	н/в	842
1746	1765	524931	CTTTAATCTAATCTCCTCCC	74	н/в	843
1749	1768	524932	GACCTTTAATCTAATCTCCT	74	н/в	844
1752	1771	524933	AAAGACCTTTAATCTAATCT	60	н/в	845
1755	1774	524934	TACAAAGACCTTTAATCTAA	55	н/в	846
1758	1777	524935	TAGTACAAAGACCTTTAATC	54	н/в	847
1761	1780	524936	TCCTAGTACAAAGACCTTTA	69	н/в	848
1764	1783	524937	GCCTCCTAGTACAAAGACCT	72	н/в	849
1767	1786	524938	ACAGCCTCCTAGTACAAAGA	60	н/в	850
1770	1789	524939	CCTACAGCCTCCTAGTACAA	66	н/в	851
1773	1792	524940	ATGCCTACAGCCTCCTAGTA	70	н/в	852
1776	1795	524941	TTTATGCCTACAGCCTCCTA	63	н/в	853
1777	1796	524942	ATTTATGCCTACAGCCTCCT	70	н/в	854
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	68	н/в	46
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	68	н/в	48
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	65	н/в	50
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	64	н/в	52
1782	1801	524943	GACCAATTTATGCCTACAGC	57	н/в	855
1783	1802	524944	AGACCAATTTATGCCTACAG	60	н/в	856
1785	1804	524945	GCAGACCAATTTATGCCTAC	54	н/в	857
1788	1807	524946	TGCGCAGACCAATTTATGCC	68	н/в	858
1791	1810	524947	TGGTGCGCAGACCAATTTAT	64	н/в	859
1794	1813	524948	TGCTGGTGCGCAGACCAATT	75	н/в	860
1797	1816	524949	TGGTGCTGGTGCGCAGACCA	68	н/в	861
1800	1819	524950	GCATGGTGCTGGTGCGCAGA	69	н/в	862
1803	1822	524951	GTTGCATGGTGCTGGTGCGC	59	н/в	863
1807	1826	524952	AAAAGTTGCATGGTGCTGGT	61	н/в	864
1810	1829	524953	TGAAAAAGTTGCATGGTGCT	60	н/в	865
1813	1832	524954	AGGTGAAAAAGTTGCATGGT	61	н/в	866
1816	1835	524955	CAGAGGTGAAAAAGTTGCAT	63	н/в	867
1819	1838	524956	AGGCAGAGGTGAAAAAGTTG	57	н/в	868
1822	1841	524957	ATTAGGCAGAGGTGAAAAAG	50	н/в	869
1823	1842	524958	GATTAGGCAGAGGTGAAAAA	57	н/в	870
1825	1844	524959	ATGATTAGGCAGAGGTGAAA	54	н/в	871
1828	1847	524960	GAGATGATTAGGCAGAGGTG	59	н/в	872
1831	1850	524961	CAAGAGATGATTAGGCAGAG	61	н/в	873
1834	1853	524962	GAACAAGAGATGATTAGGCA	56	н/в	874
1837	1856	524963	CATGAACAAGAGATGATTAG	24	н/в	875
1840	1859	524964	GGACATGAACAAGAGATGAT	54	н/в	876
1843	1862	524965	GTAGGACATGAACAAGAGAT	52	н/в	877
1846	1865	524966	ACAGTAGGACATGAACAAGA	47	н/в	878
1849	1868	524967	TGAACAGTAGGACATGAACA	33	н/в	879
1852	1871	524968	GCTTGAACAGTAGGACATGA	44	н/в	880
1855	1874	524969	GAGGCTTGAACAGTAGGACA	43	н/в	881

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
1858	1877	524970	TTGGAGGCTTGAACAGTAGG	28	н/в	882
1862	1881	524971	CAGCTTGGAGGCTTGAACAG	30	н/в	883
1871	1890	524972	CCCAAGGCACAGCTTGGAGG	38	н/в	884
1874	1893	524973	CCACCCAAGGCACAGCTTGG	47	н/в	885
1877	1896	524974	AAGCCACCCAAGGCACAGCT	49	н/в	886
1880	1899	524975	CCAAAGCCACCCAAGGCACA	32	н/в	887
1883	1902	524976	GCCCCAAAGCCACCCAAGGC	56	н/в	888
1886	1905	524977	CATGCCCAAAGCCACCCAA	63	н/в	889
1889	1908	524978	GTCCATGCCCCAAAGCCACC	64	н/в	890
1892	1911	524979	GATGTCCATGCCCCAAAGCC	65	н/в	891
1895	1914	524980	GTCGATGTCCATGCCCCAAA	80	н/в	892
1898	1917	524981	AGGGTCGATGTCCATGCCCC	79	н/в	893
1901	1920	524982	ATAAGGGTCGATGTCCATGC	79	н/в	894
1904	1923	524983	TTTATAAGGGTCGATGTCCA	71	н/в	895
1907	1926	524984	TTCTTTATAAGGGTCGATGT	77	н/в	896
1910	1929	524985	AAATTCTTTATAAGGGTCGA	79	н/в	897
1913	1932	524986	TCCAAATTCTTTATAAGGGT	80	н/в	898
1916	1935	524987	AGCTCCAAATTCTTTATAAG	80	н/в	899
1919	1938	524988	AGTAGTCCAAATTCTTTAT	76	н/в	900
1922	1941	524989	CACAGTAGTCCAAATTCTT	59	н/в	901
1925	1944	524990	CTCCACAGTAGTCCAAATT	46	н/в	902
1928	1947	524991	TAACTCCACAGTAGTCCAA	63	н/в	903
1931	1950	524992	GAGTAACTCCACAGTAGCTC	65	н/в	904
1934	1953	524993	CGAGAGTAACTCCACAGTAG	69	н/в	905
1937	1956	524994	AAACGAGAGTAACTCCACAG	61	н/в	906
1940	1959	524995	CAAAAACGAGAGTAACTCCA	46	н/в	907
1943	1962	524996	AGGCAAAAACGAGAGTAACT	39	н/в	908
1946	1965	524997	AGAAGGC AAAAACGAGAGTA	53	н/в	909
1949	1968	524998	GTCAGAAGGC AAAAACGAGA	56	н/в	910
1952	1971	524999	GAAGTCAGAAGGC AAAAACG	49	н/в	911
1955	1974	525000	AAAGAAGTCAGAAGGC AAAA	29	н/в	912
1958	1977	525001	AGGAAAGAAGTCAGAAGGCA	41	н/в	913
1961	1980	525002	TGAAGGAAAGAAGTCAGAAG	34	н/в	914
1964	1983	525003	TACTGAAGGAAAGAAGTCAG	26	н/в	915
1984	2003	525004	GCGGTATCTAGAAGATCTCG	24	н/в	916
1987	2006	525005	GAGGCGGTATCTAGAAGATC	29	н/в	917
1990	2009	525006	GCTGAGGCGGTATCTAGAAG	29	н/в	918
1993	2012	525007	AGAGCTGAGGCGGTATCTAG	13	н/в	919
1996	2015	525008	TACAGAGCTGAGGCGGTATC	6	н/в	920
1999	2018	525009	CGATACAGAGCTGAGGCGGT	3	н/в	921
2002	2021	525010	TCCCGATACAGAGCTGAGGC	27	н/в	922
2005	2024	525011	GCTTCCCGATACAGAGCTGA	43	н/в	923
2008	2027	525012	AAGGCTTCCCGATACAGAGC	33	н/в	924
2011	2030	525013	TCTAAGGCTTCCCGATACAG	34	н/в	925
2014	2033	525014	GACTCTAAGGCTTCCCGATA	38	н/в	926
2017	2036	525015	GGAGACTCTAAGGCTTCCCG	16	н/в	927
2020	2039	525016	TCAGGAGACTCTAAGGCTTC	16	н/в	928
2023	2042	525017	TGCTCAGGAGACTCTAAGGC	14	н/в	929
2026	2045	525018	CAATGCTCAGGAGACTCTAA	34	н/в	930
2029	2048	525019	GAACAATGCTCAGGAGACTC	32	н/в	931

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
2032	2051	525020	GGTGAACAATGCTCAGGAGA	9	н/в	932
2035	2054	525021	TGAGGTGAACAATGCTCAGG	50	н/в	933
2038	2057	525022	TGGTGAGGTGAACAATGCTC	54	н/в	934
2041	2060	525023	GTATGGTGAGGTGAACAATG	47	н/в	935
2044	2063	525024	GCAGTATGGTGAGGTGAACA	40	н/в	936
2047	2066	525025	AGTGCAGTATGGTGAGGTGA	35	н/в	937
2050	2069	525026	CTGAGTGCAGTATGGTGAGG	43	н/в	938
2053	2072	525027	TGCCTGAGTGCAGTATGGTG	45	н/в	939
2056	2075	525028	GCTTGCCTGAGTGCAGTATG	42	н/в	940
2059	2078	525029	ATTGCTTGCCTGAGTGCAGT	39	н/в	941
2062	2081	525030	AGAATTGCTTGCCTGAGTGC	27	н/в	942
2065	2084	525031	CAAAGAATTGCTTGCCTGAG	42	н/в	943
2068	2087	525032	CAGCAAAGAATTGCTTGCCT	49	н/в	944
2071	2090	525033	CCCCAGCAAAGAATTGCTTG	41	н/в	945
2074	2093	525034	TCCCCCAGCAAAGAATTGC	39	н/в	946
2077	2096	525035	AGTTCCCCCAGCAAAGAAT	39	н/в	947
2080	2099	525036	ATTAGTTCCCCCAGCAAAG	43	н/в	948
2083	2102	525037	GTCATTAGTTCCCCCAGCA	64	н/в	949
2086	2105	525038	AGAGTCATTAGTTCCCCCA	45	н/в	950
2089	2108	525039	GCTAGAGTCATTAGTTCCCC	58	н/в	951
2092	2111	525040	GTAGCTAGAGTCATTAGTTC	45	н/в	952
2095	2114	525041	CAGGTAGCTAGAGTCATTAG	44	н/в	953
2098	2117	525042	ACCCAGGTAGCTAGAGTCAT	39	н/в	954
2101	2120	525043	CCCACCCAGGTAGCTAGAGT	51	н/в	955
2104	2123	525044	ACACCCACCCAGGTAGCTAG	27	н/в	956
2107	2126	525045	TTAACACCCACCCAGGTAGC	41	н/в	957
2110	2129	525046	AAATTAACACCCACCCAGGT	44	н/в	958
2113	2132	525047	TCCAAATTAACACCCACCCA	29	н/в	959
2116	2135	525048	TCTTCCAAATTAACACCCAC	31	н/в	960
2119	2138	525049	GGATCTTCCAAATTAACACC	42	н/в	961
2122	2141	525050	GCTGGATCTTCCAAATTAAC	53	н/в	962
2125	2144	525051	GATGCTGGATCTTCCAAATT	41	н/в	963
2128	2147	525052	CTAGATGCTGGATCTTCCAA	62	н/в	964
2131	2150	525053	TCTCTAGATGCTGGATCTTC	41	83	965
2134	2153	525054	AGGTCTCTAGATGCTGGATC	26	73	966
2137	2156	525055	ACTAGGTCTCTAGATGCTGG	36	74	967
2140	2159	525056	ACTACTAGGTCTCTAGATGC	22	63	968
2143	2162	525057	CTGACTACTAGGTCTCTAGA	28	80	969
2146	2165	525058	TAAGTACTACTAGGTCTCT	47	83	970
2149	2168	525059	ACATAACTGACTACTAGGTC	31	77	971
2152	2171	525060	TTGACATAACTGACTACTAG	34	75	972
2155	2174	525061	GTGTTGACATAACTGACTAC	42	75	973
2158	2177	525062	TTAGTGTTGACATAACTGAC	48	81	974
2161	2180	525063	ATATTAGTGTTGACATAACT	33	73	975
2164	2183	525064	CCCATATTAGTGTTGACATA	41	82	976
2167	2186	525065	AGGCCCATATTAGTGTTGAC	39	77	977
2170	2189	525066	TTTAGGCCCATATTAGTGTT	46	83	978
2173	2192	525067	AACTTTAGGCCCATATTAGT	38	69	979
2176	2195	525068	CTGAACTTTAGGCCCATATT	41	85	980
2179	2198	525069	TGCCTGAACTTTAGGCCCAT	38	81	981

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
2182	2201	525070	AGTTGCCTGAACTTTAGGCC	17	67	982
2185	2204	525071	AAGAGTTGCCTGAACTTTAG	27	62	983
2188	2207	525072	CACAAGAGTTGCCTGAACTT	27	64	984
2191	2210	525073	AACCACAAGAGTTGCCTGAA	41	80	985
2194	2213	525074	TGAAACCACAAGAGTTGCCT	32	75	986
2197	2216	525075	ATGTGAAACCACAAGAGTTG	43	67	987
2200	2219	525076	GAAATGTGAAACCACAAGAG	34	74	988
2203	2222	525077	CAAGAAATGTGAAACCACAA	22	65	989
2206	2225	525078	AGACAAGAAATGTGAAACCA	39	70	990
2209	2228	525079	GTGAGACAAGAAATGTGAAA	32	74	991
2212	2231	525080	AAAGTGAGACAAGAAATGTG	30	63	992
2215	2234	525081	CCAAAAGTGAGACAAGAAAT	25	58	993
2218	2237	525082	CTTCCAAAAGTGAGACAAGA	36	74	994
2221	2240	525083	TCTCTTCCAAAAGTGAGACA	42	84	995
2224	2243	525084	GTTTCTCTTCCAAAAGTGAG	33	75	996
2227	2246	525085	ACGGTTTCTCTTCCAAAAGT	32	68	997
2230	2249	525086	ATAACGGTTTCTCTTCCAAA	51	80	998
2233	2252	525087	TCTATAACGGTTTCTCTTCC	36	77	999
2236	2255	525088	TACTCTATAACGGTTTCTCT	23	69	1000
2239	2258	525089	AAATACTCTATAACGGTTTC	45	77	1001
2242	2261	525090	ACCAAATACTCTATAACGGT	57	82	1002
2245	2264	525091	GACACCAAATACTCTATAAC	36	77	1003
2248	2267	525092	AAAGACACCAAATACTCTAT	42	80	1004
2251	2270	525093	CCGAAAGACACCAAATACTC	41	89	1005
2254	2273	525094	ACTCCGAAAGACACCAAATA	29	73	1006
2257	2276	525095	CACACTCCGAAAGACACCAA	33	92	1007
2260	2279	525096	ATCCACACTCCGAAAGACAC	18	74	1008
2263	2282	525097	CGAATCCACACTCCGAAAGA	30	57	1009
2266	2285	525098	GTGCGAATCCACACTCCGAA	28	67	1010
2269	2288	146789	GGAGTGCGAATCCACACTCC	37	72	1011
2272	2291	525099	GGAGGAGTGCGAATCCACAC	36	64	1012
2275	2294	525100	GCTGGAGGAGTGCGAATCCA	52	90	1013
2278	2297	525101	TAAGCTGGAGGAGTGCGAAT	49	96	1014
2281	2300	525102	CTATAAGCTGGAGGAGTGCG	37	96	1015
2284	2303	525103	GGTCTATAAGCTGGAGGAGT	30	97	1016
2287	2306	525104	GGTGGTCTATAAGCTGGAGG	22	77	1017
2290	2309	525105	TTTGGTGGTCTATAAGCTGG	41	76	1018
2293	2312	525106	GCATTTGGTGGTCTATAAGC	39	76	1019
2313	2332	525107	GAAGTGTTGATAGGATAGGG	27	97	1020
2316	2335	525108	CCGGAAGTGTTGATAGGATA	42	97	1021
2319	2338	525109	TTCCGGAAGTGTTGATAGG	48	99	1022
2322	2341	525110	TAGTTTCCGGAAGTGTTGAT	18	98	1023
2325	2344	525111	CAGTAGTTTCCGGAAGTGTT	19	98	1024
2328	2347	525112	CAACAGTAGTTTCCGGAAGT	29	96	1025
2331	2350	525113	TAACAACAGTAGTTTCCGGA	39	95	1026
2334	2353	525114	GTCTAACAACAGTAGTTTCC	40	99	1027
2369	2388	525115	CGAGGGAGTTCTTCTTCTAG	42	98	1028
2372	2391	525116	AGGCGAGGGAGTTCTTCTTC	31	97	1029
2375	2394	525117	GCGAGGCGAGGGAGTTCTTC	22	98	1030
2379	2398	525118	GTCTGCGAGGCGAGGGAGTT	20	99	1031

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
2398	2417	525119	CGCGGCGATTGAGACCTTCG	26	97	1032
2401	2420	525120	CGACGCGGCGATTGAGACCT	23	97	1033
2404	2423	525121	CTGCGACGCGGCGATTGAGA	47	92	1034
2407	2426	525122	CTTCTGCGACGCGGCGATTG	27	74	1035
2410	2429	525123	GATCTTCTGCGACGCGGCGA	36	87	1036
2413	2432	146790	TGAGATCTTCTGCGACGCGG	25	85	1037
2416	2435	525124	GATTGAGATCTTCTGCGACG	17	84	1038
2419	2438	525125	CGAGATTGAGATCTTCTGCG	24	82	1039
2422	2441	525126	TCCCGAGATTGAGATCTTCT	29	74	1040
2425	2444	525127	GGTTCCCGAGATTGAGATCT	14	79	1041
2428	2447	525128	TGAGGTTCCCGAGATTGAGA	41	76	1042
2431	2450	525129	CATTGAGGTTCCCGAGATTG	39	72	1043
2434	2453	525130	TAACATTGAGGTTCCCGAGA	37	71	1044
2437	2456	525131	TACTAACATTGAGGTTCCCG	42	76	1045
2440	2459	525132	GAATACTAACATTGAGGTTT	21	75	1046
2443	2462	525133	AAGGAATACTAACATTGAGG	36	75	1047
2446	2465	525134	TCCAAGGAATACTAACATTG	29	77	1048
2449	2468	525135	GAGTCCAAGGAATACTAACA	32	76	1049
2452	2471	525136	TATGAGTCCAAGGAATACTA	23	62	1050
2455	2474	525137	CCTTATGAGTCCAAGGAATA	27	57	1051
2458	2477	525138	CCACCTTATGAGTCCAAGGA	52	82	1052
2461	2480	525139	TCCCCACCTTATGAGTCCAA	46	80	1053
2464	2483	525140	AGTTCCCCACCTTATGAGTC	14	59	1054
2467	2486	525141	TAAAGTTCCCCACCTTATGA	20	45	1055
2470	2489	525142	CAGTAAAGTTCCCCACCTTA	14	72	1056
2473	2492	525143	GACCAGTAAAGTTCCCCACC	30	77	1057
2476	2495	525144	AAAGACCAGTAAAGTTCCCC	19	72	1058
2479	2498	525145	AATAAAGACCAGTAAAGTTC	18	55	1059
2482	2501	525146	AAGAATAAAGACCAGTAAAG	16	51	1060
2485	2504	525147	TAGAAGAATAAAGACCAGTA	22	68	1061
2488	2507	525148	CAGTAGAAGAATAAAGACCA	13	59	1062
2491	2510	525149	GTACAGTAGAAGAATAAAGA	0	45	1063
2494	2513	525150	CAGGTACAGTAGAAGAATAA	31	62	1064
2497	2516	525151	AGACAGGTACAGTAGAAGAA	8	62	1065
2500	2519	525152	TAAAGACAGGTACAGTAGAA	29	61	1066
2503	2522	525153	GATTAAGACAGGTACAGTA	28	67	1067
2506	2525	525154	GAGGATTAAAGACAGGTACA	38	76	1068
2509	2528	525155	AATGAGGATTAAAGACAGGT	30	72	1069
2512	2531	525156	TCCAATGAGGATTAAAGACA	24	67	1070
2515	2534	525157	TTTTCCAATGAGGATTAAAG	0	44	1071
2518	2537	525158	GTGTTTTCCAATGAGGATTA	20	74	1072
2521	2540	525159	ATGGTGTTTTCCAATGAGGA	30	71	1073
2524	2543	525160	AAGATGGTGTTTTCCAATGA	22	68	1074
2527	2546	525161	GAAAAGATGGTGTTTTCCAA	19	61	1075
2530	2549	525162	TAGGAAAAGATGGTGTTTTC	14	52	1076
2533	2552	525163	TATTAGGAAAAGATGGTGTT	1	47	1077
2536	2555	525164	GTATATTAGGAAAAGATGGT	0	60	1078
2539	2558	525165	AATGTATATTAGGAAAAGAT	0	30	1079
2542	2561	525166	GTAATGTATATTAGGAAAA	1	18	1080
2545	2564	525167	GGTGTAATGTATATTAGGA	23	72	1081

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
2548	2567	525168	CTTGGTGTAAATGTATATTA	32	75	1082
2551	2570	525169	TGTCTTGGTGTAAATGTATA	12	65	1083
2554	2573	525170	TAATGTCTTGGTGTAAATGT	3	51	1084
2557	2576	525171	TGATAATGTCTTGGTGTAAA	24	62	1085
2560	2579	525172	TTTTGATAATGTCTTGGTGT	18	66	1086
2563	2582	525173	ATTTTTTGATAATGTCTTGG	11	63	1087
2566	2585	525174	CACATTTTTTGATAATGTCT	20	68	1088
2569	2588	525175	GTTACATTTTTTGATAATG	38	68	1089
2572	2591	525176	ACTGTTACATTTTTTGATA	12	61	1090
2575	2594	525177	CAAACCTGTTACATTTTTTG	25	56	1091
2578	2597	525178	CTACAACTGTTACATTTTT	21	47	1092
2581	2600	525179	GGCCTACAACTGTTACAT	28	83	1093
2584	2603	525180	GTGGGCCTACAACTGTTCA	7	72	1094
2587	2606	525181	TAAGTGGGCCTACAACTGT	26	75	1095
2590	2609	525182	CTGTAAGTGGGCCTACAAAC	35	78	1096
2593	2612	525183	TAAGTGAAGTGGGCCTACA	29	69	1097
2596	2615	525184	CATTAAGTGAAGTGGGCCT	22	73	1098
2599	2618	525185	TCTCATTAAGTGAAGTGGG	31	81	1099
2602	2621	525186	TTTTCTCATTAAGTGAAGT	15	58	1100
2605	2624	525187	TTCTTTTCTCATTAAGTGA	14	71	1101
2608	2627	525188	ATCTTCTTTTCTCATTAAGT	19	71	1102
2611	2630	525189	GCAATCTTCTTTTCTCATTA	36	79	1103
2614	2633	525190	ATTGCAATCTTCTTTTCTCA	38	82	1104
2617	2636	525191	TCAATTGCAATCTTCTTTTC	23	61	1105
2620	2639	525192	TAATCAATTGCAATCTTCTT	10	67	1106
2623	2642	525193	GCATAATCAATTGCAATCTT	27	71	1107
2626	2645	525194	CAGGCATAATCAATTGCAAT	23	71	1108
2629	2648	525195	TAGCAGGCATAATCAATTGC	30	77	1109
2632	2651	525196	ACCTAGCAGGCATAATCAAT	7	70	1110
2635	2654	525197	AAAACCTAGCAGGCATAATC	47	70	1111
2638	2657	525198	GATAAAACCTAGCAGGCATA	41	81	1112
2641	2660	525199	TTGGATAAAACCTAGCAGGC	30	78	1113
2644	2663	525200	CCTTTGGATAAAACCTAGCA	31	76	1114
2647	2666	525201	TAACCTTTGGATAAAACCTA	25	63	1115
2650	2669	525202	TGGTAACCTTTGGATAAAAC	24	76	1116
2653	2672	525203	ATTTGGTAACCTTTGGATAA	20	64	1117
2656	2675	525204	AATATTTGGTAACCTTTGGA	16	77	1118
2659	2678	525205	GTAAATATTTGGTAACCTTT	39	80	1119
2662	2681	525206	ATGGTAAATATTTGGTAACC	40	75	1120
2665	2684	525207	CCAATGGTAAATATTTGGTA	38	75	1121
2668	2687	525208	TATCCAATGGTAAATATTTG	0	0	1122
2671	2690	525209	CCTTATCCAATGGTAAATAT	28	57	1123
2674	2693	525210	TACCCTTATCCAATGGTAAA	18	71	1124
2677	2696	525211	TAATACCCTTATCCAATGGT	35	76	1125
2680	2699	525212	GTTAATACCCTTATCCAAT	41	77	1126
2683	2702	525213	AAGGTTTAATACCCTTATCC	11	79	1127
2686	2705	525214	AATAAGGTTTAATACCCTTA	35	75	1128
2689	2708	525215	GATAATAAGGTTTAATACCC	22	54	1129
2692	2711	525216	CTGGATAATAAGGTTTAATA	19	35	1130
2695	2714	525217	GTTCTGGATAATAAGGTTTA	24	58	1131

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
2698	2717	525218	GATGTTCTGGATAATAAGGT	20	73	1132
2701	2720	525219	CTAGATGTTCTGGATAATAA	26	66	1133
2704	2723	525220	TAAC TAGATGTTCTGGATAA	21	66	1134
2707	2726	525221	GATTAAC TAGATGTTCTGGA	30	78	1135
2710	2729	525222	AATGATTAAC TAGATGTTCT	30	61	1136
2713	2732	525223	AGTAATGATTAAC TAGATGT	9	57	1137
2716	2735	525224	GGAAGTAATGATTAAC TAGA	18	72	1138
2719	2738	525225	TTTGGAAGTAATGATTAAC T	7	67	1139
2722	2741	525226	TAGTTTGGAAGTAATGATTA	2	30	1140
2725	2744	525227	GTCTAGTTTGGAAGTAATGA	27	78	1141
2728	2747	525228	AGTGTCTAGTTTGGAAGTAA	27	75	1142
2731	2750	525229	AATAGTGTCTAGTTTGGAAG	34	73	1143
2734	2753	525230	GTAATAGTGTCTAGTTTGG	28	68	1144
2737	2756	525231	TGTGTAAATAGTGTCTAGTT	27	79	1145
2740	2759	525232	GAGTGTGTAAATAGTGTCTA	27	71	1146
2743	2762	525233	ATAGAGTGTGTAAATAGTGT	17	75	1147
2746	2765	525234	TCCATAGAGTGTGTAAATAG	18	75	1148
2749	2768	525235	CCTTCCATAGAGTGTGTAAA	23	80	1149
2752	2771	525236	CCGCCTTCCATAGAGTGTGT	26	82	1150
2755	2774	525237	TACCCGCCTTCCATAGAGTG	19	80	1151
2758	2777	525238	ATATACCCGCCTTCCATAGA	0	67	1152
2761	2780	525239	ATAATATACCCGCCTTCCAT	19	70	1153
2764	2783	525240	TATATAATATACCCGCCTTC	9	73	1154
2767	2786	525241	TCTTATATAATATACCCGCC	20	80	1155
2770	2789	525242	CTCTCTTATATAATATACCC	29	76	1156
2773	2792	525243	TTTCTCTCTTATATAATATA	16	58	1157
2776	2795	525244	TTGTTTCTCTCTTATATAAT	26	57	1158
2779	2798	525245	GTGTTGTTTCTCTCTTATAT	35	85	1159
2782	2801	525246	TATGTGTTGTTTCTCTCTTA	34	82	1160
2785	2804	525247	CGCTATGTGTTGTTTCTCTC	34	86	1161
2802	2821	525248	TGACCCACAAAATGAGGCGC	17	71	1162
2805	2824	525249	TGGTGACCCACAAAATGAGG	31	67	1163
2808	2827	525250	ATATGGTGACCCACAAAATG	38	69	1164
2811	2830	525251	AGAATATGGTGACCCACAAA	37	77	1165
2814	2833	525252	CCAAGAATATGGTGACCCAC	35	79	1166
2817	2836	146831	TTCCCAAGAATATGGTGACC	27	75	1167
2820	2839	525253	TTGTTCCCAAGAATATGGTG	33	69	1168
2823	2842	525254	ATCTTGTTCCCAAGAATATG	27	65	1169
2826	2845	525255	TAGATCTTGTTCCCAAGAAT	31	70	1170
2829	2848	525256	CTGTAGATCTTGTTCCCAAG	42	81	1171
2832	2851	525257	ATGCTGTAGATCTTGTTCCC	34	80	1172
2835	2854	525258	CCCATGCTGTAGATCTTGTT	38	80	1173
2838	2857	525259	TGCCCCATGCTGTAGATCTT	36	80	1174
2841	2860	525260	TTCTGCCCCATGCTGTAGAT	32	74	1175
2844	2863	525261	AGATTCTGCCCCATGCTGTA	27	75	1176
2847	2866	525262	GAAAGATTCTGCCCCATGCT	34	70	1177
2850	2869	525263	GTGGAAAGATTCTGCCCCAT	22	76	1178
2853	2872	525264	CTGGTGGAAGATTCTGCCC	36	72	1179
2856	2875	525265	TTGCTGGTGGAAGATTCTG	32	71	1180
2859	2878	525266	GGATTGCTGGTGGAAGATT	20	74	1181

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
2862	2881	525267	AGAGGATTGCTGGTGGAAAG	25	73	1182
2865	2884	525268	CCCAGAGGATTGCTGGTGGA	40	82	1183
2868	2887	525269	AATCCCAGAGGATTGCTGGT	32	79	1184
2871	2890	525270	AAGAATCCCAGAGGATTGCT	23	69	1185
2874	2893	525271	GGAAGAATCCCAGAGGATT	10	66	1186
2877	2896	525272	TCGGGAAAGAATCCCAGAGG	29	73	1187
2880	2899	525273	TGGTCGGGAAAGAATCCCAG	31	77	1188
2883	2902	525274	TGGTGGTCGGGAAAGAATCC	38	71	1189
2886	2905	525275	AACTGGTGGTCGGGAAAGAA	33	78	1190
2889	2908	525276	TCCAACCTGGTGGTCGGGAAA	29	76	1191
2892	2911	525277	GGATCCAACCTGGTGGTCGGG	19	81	1192
2895	2914	525278	GCTGGATCCAACCTGGTGGTC	24	74	1193
2898	2917	525279	AAGGCTGGATCCAACCTGGTG	33	83	1194
2901	2920	525280	CTGAAGGCTGGATCCAACCTG	18	81	1195
2904	2923	525286	GCTCTGAAGGCTGGATCCAA	40	79	1196
2907	2926	525287	TTTGCTCTGAAGGCTGGATC	34	69	1197
2910	2929	525288	GTGTTTGCTCTGAAGGCTGG	38	72	1198
2913	2932	525289	GCTGTGTTTGCTCTGAAGGC	40	82	1199
2916	2935	525290	TTTGCTGTGTTTGCTCTGAA	44	78	1200
2919	2938	525291	GGATTTGCTGTGTTTGCTCT	38	76	1201
2922	2941	525292	TCTGGATTTGCTGTGTTTGC	28	79	1202
2925	2944	525293	CAATCTGGATTTGCTGTGTT	26	61	1203
2928	2947	525294	TCCCAATCTGGATTTGCTGT	32	68	1204
2931	2950	525295	AAGTCCCAATCTGGATTTGC	33	59	1205
2934	2953	146832	TTGAAGTCCCAATCTGGATT	17	35	1206
2937	2956	525296	GGATTGAAGTCCCAATCTGG	35	62	1207
2940	2959	525297	TTGGGATTGAAGTCCCAATC	10	36	1208
2943	2962	525298	TTGTTGGGATTGAAGTCCCA	24	49	1209
2946	2965	525299	TCCTTGTTGGGATTGAAGTC	16	52	1210
2949	2968	525300	GTGTCCCTTGTTGGGATTGAA	18	71	1211
2952	2971	525301	CAGGTGTCCTTGTTGGGATT	25	73	1212
2955	2974	525302	GGCCAGGTGTCCTTGTTGGG	31	70	1213
2958	2977	525303	TCTGGCCAGGTGTCCTTGTT	29	75	1214
2978	2997	525304	CAGCTCCTACCTTGTTGGCG	29	71	1215
2981	3000	525305	CTCCAGCTCCTACCTTGTTG	19	63	1216
2984	3003	525306	ATGCTCCAGCTCCTACCTTG	35	75	1217
2987	3006	525307	CGAATGCTCCAGCTCCTACC	13	77	1218
2990	3009	525308	GCCCGAATGCTCCAGCTCCT	28	72	1219
2993	3012	525309	CCAGCCCGAATGCTCCAGCT	32	77	1220
2996	3015	525310	AACCCAGCCCGAATGCTCCA	34	72	1221
2999	3018	525311	TGAAACCCAGCCCGAATGCT	28	69	1222
3002	3021	525312	GGGTGAAACCCAGCCCGAAT	18	68	1223
3020	3039	525313	AAAGGCCTCCGTGCGGTGGG	36	77	1224
3023	3042	525314	CCAAAAGGCCTCCGTGCGGT	34	83	1225
3026	3045	525315	ACCCAAAAGGCCTCCGTGC	28	70	1226
3029	3048	525316	TCCACCCAAAAGGCCTCCG	26	65	1227
3032	3051	525317	GGCTCCACCCAAAAGGCCT	19	36	1228
3035	3054	525318	GAGGGCTCCACCCAAAAGG	14	36	1229
3038	3057	525319	CCTGAGGGCTCCACCCAAA	32	71	1230
3041	3060	525320	GAGCCTGAGGGCTCCACCCC	37	61	1231

Таблиця 24

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1 (RTS3370 і RTS3372)

Сайт ініціації	Термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
3044	3063	525321	CCTGAGCCTGAGGGCTCCAC	42	70	1232
3047	3066	525322	TGCCCTGAGCCTGAGGGCTC	24	56	1233
3050	3069	525323	GTATGCCCTGAGCCTGAGGG	14	75	1234
3053	3072	525324	GTAGTATGCCCTGAGCCTGA	29	83	1235
3056	3075	525325	TTTGTAGTATGCCCTGAGCC	32	61	1236
3059	3078	525326	AAGTTTGTAGTATGCCCTGA	35	70	1237
3062	3081	525327	GCAAAGTTTGTAGTATGCC	37	61	1238
3065	3084	525328	CTGGCAAAGTTTGTAGTATG	26	63	1239
3068	3087	525329	TTGCTGGCAAAGTTTGTAGT	37	74	1240
3071	3090	525330	GATTTGCTGGCAAAGTTTGT	20	56	1241
3074	3093	525331	GCGGATTTGCTGGCAAAGTT	28	80	1242
3077	3096	525332	GAGGCGGATTTGCTGGCAA	38	74	1243
3080	3099	525333	CAGGAGGCGGATTTGCTGGC	41	66	1244
3083	3102	525334	AGGCAGGAGGCGGATTTGCT	27	55	1245
3086	3105	525335	TGGAGGCAGGAGGCGGATTT	13	17	1246
3089	3108	525336	TGGTGGAGGCAGGAGGCGGA	7	21	1247
3092	3111	525337	GATTGGTGGAGGCAGGAGGC	21	44	1248
3095	3114	525338	GGCGATTGGTGGAGGCAGGA	31	65	1249
3098	3117	525339	TCTGGCGATTGGTGGAGGCA	15	76	1250
3101	3120	525340	CTGTCTGGCGATTGGTGGAG	35	73	1251
3104	3123	525341	TTCCTGTCTGGCGATTGGTG	32	72	1252
3107	3126	525342	GCCTTCCTGTCTGGCGATTG	28	64	1253
3110	3129	525343	GCTGCCTTCCTGTCTGGCGA	25	69	1254
3113	3132	525344	TAGGCTGCCTTCCTGTCTGG	32	79	1255
3116	3135	525345	GGGTAGGCTGCCTTCCTGTC	35	80	1256
3134	3153	525346	TCAAAGGTGGAGACAGCGGG	4	57	1257
3137	3156	525347	TTCTCAAAGGTGGAGACAGC	32	72	1258
3140	3159	525348	TGTTTCTCAAAGGTGGAGAC	32	66	1259
3143	3162	525349	GAGTGTTCCTCAAAGGTGGA	34	63	1260
3146	3165	525350	GATGAGTGTTCCTCAAAGGT	35	68	1261
3149	3168	525351	GAGGATGAGTGTTCCTCAA	36	84	1262
3152	3171	525352	CCTGAGGATGAGTGTTCCTC	44	77	1263
3155	3174	525353	TGGCCTGAGGATGAGTGTTC	32	72	1264
3158	3177	525354	GCATGGCCTGAGGATGAGTG	27	73	1265
3162	3181	525355	CACTGCATGGCCTGAGGATG	40	69	1266

Таблиця 25

Інгібування рівнів мРНК HBV дією химерних антисмислових олігонуклеотидів,
направлених на SEQ ID NO: 1286 (RTS3370 і RTS3372)

Вірусний сайт ініціації	Вірусний термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	RTS3370 % інгібування	RTS3372 % інгібування	SEQ ID NO
85	104	525356	TTCCACTGCATGGCCTGAGG	53	78	1267
88	107	525357	GAATTCCACTGCATGGCCTG	44	68	1268
91	110	525358	GTGGAATTCCACTGCATGGC	42	80	1269
94	113	525359	GTTGTGGAATTCCACTGCAT	45	77	1270
97	116	525360	AAGGTTGTGGAATTCCACTG	65	67	1271
100	119	525361	TGAAAGGTTGTGGAATTCCA	56	61	1272

Приклад 12: Залежне від дози інгібування вірусної РНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами МОЕ

Деякі химерні олігонуклеотиди з дослідження, описаного в Прикладах 11 і 12, випробовували при різних дозах у клітинах HepG2.2.15 людини. Клітини поміщали на планшет при щільності 28 000 клітин на лунку і трансфектували за допомогою реагенту LipofectAMINE 2000® антисмисловими олігонуклеотидами в концентраціях 5,56 нМ, 16,67 нМ, 50,0 нМ і 150,0 нМ, як показано в Таблиці 26. Приблизно через 16 годин обробки, РНК виділяли з клітин, і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3370. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Напівмаксимальні інгібуючі концентрації (IC50) кожного олігонуклеотида також представлені в Таблиці 26. Як показано в Таблиці 26, у клітинах, оброблених антисмисловими олігонуклеотидами, рівні мРНК HBV знизилися залежним від дози чином.

Таблиця 26

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах HepG2.2.15 з використанням RTS3370

№ ISIS	5,5556 нМ	16,6667 нМ	50,0 нМ	150,0 нМ	IC50 (нМ)
146785	0	0	14	66	120,8
146786	40	64	78	88	8,5
505314	23	35	58	84	28,8
505339	28	42	62	84	23,2
505347	9	21	45	75	53,5
514469	11	22	69	79	35,4
524493	13	39	56	81	32,8
524540	15	38	54	80	34,0
524617	14	32	78	83	27,1
524619	33	42	60	84	21,3
524634	20	45	63	80	26,3
524641	39	49	62	86	14,9
524698	34	34	49	64	47,4
524699	25	31	44	63	66,1
524706	29	20	36	58	128,8
524709	32	26	48	56	89,1
524718	46	41	61	79	15,8
524731	49	53	68	83	8,1
524734	42	31	35	64	87,2
524767	19	38	62	84	27,8
524768	35	38	62	75	23,5
524769	16	26	61	75	38,1
524806	0	0	0	35	>150,0
524807	3	22	39	74	60,2
524907	22	35	63	80	29,1
524908	25	45	67	78	22,9
524976	7	3	0	16	>150,0
524978	6	0	0	27	>150,0
524979	3	0	11	34	>150,0
524980	18	51	48	59	51,5
524981	16	27	49	61	65,8
524982	21	19	29	54	>150,0
524983	23	40	50	60	53,2
524984	19	25	45	74	50,0
524985	13	19	40	56	107,2
524986	29	48	46	64	39,3

Таблиця 26

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах HepG2.2.15
з використанням RTS3370

№ ISIS	5,5556 нМ	16,6667 нМ	50,0 нМ	150,0 нМ	IC50 (нМ)
524987	17	0	43	61	102,8
524988	22	39	52	63	47,6
524991	0	7	19	20	>150,0
524997	17	0	1	9	>150,0
524998	1	5	8	34	>150,0
525095	5	0	0	18	>150,0
525100	14	5	14	26	>150,0
525101	0	0	15	19	>150,0
525102	0	0	18	23	>150,0
525103	0	0	3	15	>150,0
525179	18	7	9	18	>150,0
525245	0	0	8	8	>150,0
525247	12	15	16	23	>150,0
525289	1	1	15	30	>150,0
525314	17	0	18	25	>150,0
525324	0	6	13	16	>150,0
525351	28	13	22	30	>150,0

Деякі ISIS-олігонуклеотиди випробовували також з використанням набору затравкових зондів RTS3372. Результати представлені у Таблиці 27.

Таблиця 27

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах
HepG2.2.15 з використанням RTS3372

№ ISIS	5,5556 нМ	16,6667 нМ	50,0 нМ	150,0 нМ	IC50 (нМ)
146785	0	0	0	51	>150,0
146786	41	68	81	91	7,9
505347	0	13	44	75	59,7
524103	0	0	1	9	>150,0
524245	0	0	6	10	>150,0
524767	18	46	60	85	25,8
524768	34	41	66	79	20,5
524769	12	38	60	77	34,5
524806	0	0	0	0	>150,0
524807	0	9	34	70	78,6
524907	20	41	62	84	26,4
524908	27	45	66	82	21,3
524976	0	0	0	16	>150,0
524978	3	0	0	22	>150,0
524979	0	0	0	33	>150,0
524980	28	51	52	67	30,1
524981	7	29	51	66	55,8
524982	22	29	37	63	83,5
524983	20	51	43	62	50,9
524984	20	30	38	75	51,7
524985	30	33	40	60	83,6
524986	25	51	51	66	33,8
524987	19	0	24	65	157,6
524988	12	41	45	62	59,2

Таблиця 27

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах
HepG2.2.15 з використанням RTS3372

№ ISIS	5,5556 нМ	16,6667 нМ	50,0 нМ	150,0 нМ	IC50 (нМ)
524991	0	0	4	8	>150,0
524997	19	0	0	15	>150,0
524998	0	0	1	42	>150,0
525095	0	0	0	17	>150,0
525100	10	0	4	19	>150,0
525101	10	0	21	25	>150,0
525102	0	0	10	15	>150,0
525247	11	12	15	28	>150,0
525289	0	9	11	33	>150,0
525314	1	0	18	24	>150,0
525324	9	8	15	10	>150,0

Приклад 13: Залежне від дози інгібування вірусної РНК HBV у клітинах HepG2.2.15 химерними олігонуклеотидами МОЕ

Деякі химерні олігонуклеотиди з досліджень, описаних вище, випробовували при різних дозах на клітинах HepG2.2.15 людини. Клітини помістили на планшет при щільності 30 000 клітин на лунку і трансфікували за допомогою реагенту LipofectAMINE 2000® антисмисловими олігонуклеотидами в концентраціях 7,8125 нМ, 15,625 нМ, 31,25 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ і 250,0 нМ, як показано у Таблиці 28. Приблизно через 16 годин обробки, РНК виділили з клітин, і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3370. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Напівмаксимальні інгібуючі концентрації (IC50) кожного олігонуклеотида також представлені в Таблиці 28. Як показано в Таблиці 28, у деяких клітинах, оброблених антисмисловими олігонуклеотидами, рівні мРНК HBV знизилися залежним від дози чином.

Таблиця 28

Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах
HepG2.2.15 з використанням RTS3370

№ ISIS	7,8125 нМ	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	IC50 (нМ)
146786	0	0	14	49	33	50	161,2
510100	0	17	30	28	44	53	177,8
510106	0	4	0	0	29	0	>250,0
509934	0	0	0	7	16	0	>250,0
510116	0	0	8	21	27	25	>250,0
505347	31	3	30	63	80	81	48,7

Приклад 14: Антисмислове інгібування вірусної мРНК HBV у клітинах HepG2 химерними олігонуклеотидами МОЕ

Антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV in vitro. Антисмислові олігонуклеотиди випробовували у серії експериментів, що мають такі ж культуральні умови. Результати кожного експерименту представлені в окремих таблицях. Включили також ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 і ISIS 510100 з досліджень, описаних вище. Культивовані клітини HepG2 при щільності 28 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою LipofectAMINE 2000® 70 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділили з клітин і виміряли рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Набір вірусних затравкових зондів RTS3370 (пряма послідовність CTTGGTTCATGGGCCATCAG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 2; зворотна послідовність CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, у даному документі

позначена як SEQ ID NO: 3; послідовність зонда TGC GTGGAACCTTTTCGGCTCC, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 4) використовували для виміру рівнів мРНК. Рівні вимірювали також з використанням набору затравкових зондів RTS3371 (пряма послідовність CCAAACCTTCGGACGGAAA, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 311; зворотна послідовність TGAGGCCCACTCCCATAGG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 312; послідовність зонда CCCATCATCCTGGGCTTTCCGAAAT, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 313). Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами. У деяких аналізах, показаних у Таблицях 32, 35, 42, 45 і 46, ефективність ISIS 146786 вимірювали в двох лунках на одному планшеті. У цих випадках представлені значення рівнів інгібування в обох лунках.

Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди в Таблицях нижче були розроблені як 2-9-5 MOE химерні олігонуклеотиди, 2-9-6 MOE химерні олігонуклеотиди, 2- 10-8 MOE химерні олігонуклеотиди, 3-9-4 MOE химерні олігонуклеотиди, 3-9-5 MOE химерні олігонуклеотиди, 3-10-3 MOE химерні олігонуклеотиди, 3-10-4 MOE химерні олігонуклеотиди, 3-10-7 MOE химерні олігонуклеотиди, 4-9-3 MOE химерні олігонуклеотиди, 4-9-4 MOE химерні олігонуклеотиди, 4-10-6 MOE химерні олігонуклеотиди, 5-9-2 MOE химерні олігонуклеотиди, 5-9-3 MOE химерні олігонуклеотиди, 5-10-5 MOE химерні олігонуклеотиди, 6-9-2 MOE химерні олігонуклеотиди, 6-10-4 MOE химерні олігонуклеотиди, 7-10-3 MOE химерні олігонуклеотиди або 8-10-2 MOE химерні олігонуклеотиди. 2-9-5 MOE химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять два і п'ять нуклеозидів, відповідно. 2-9- 6 MOE химерні олігонуклеотиди мають 17 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять два і шість нуклеозидів, відповідно. 2-10-8 MOE химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять два і вісім нуклеозидів, відповідно. 3-9-4 MOE химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять три і чотири нуклеозида, відповідно. 3-9-5 MOE химерні олігонуклеотиди мають 17 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'- дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять три і п'ять нуклеозидів, відповідно. 3-10-3 MOE химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'- дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по три нуклеозида. 3-10-4 MOE химерні олігонуклеотиди мають 17 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять три і чотири нуклеозида, відповідно. 3- 10-7 MOE химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять три і сім нуклеозидів, відповідно. 4-9-3 MOE химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять чотири і три нуклеозида, відповідно. 4-9-4 MOE химерні олігонуклеотиди мають 17 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по чотири нуклеозида. 4-10-6 MOE химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять чотири і шість нуклеозидів, відповідно. 5-9-2 MOE химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять п'ять і два нуклеозида, відповідно. 5-9-3 MOE химерні олігонуклеотиди мають 17 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять п'ять і три нуклеозида, відповідно. 5-10-5 MOE химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'- дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по п'ять нуклеозидів. 6-9-2 MOE химерні олігонуклеотиди мають 17 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить дев'ять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять шість і два нуклеозида, відповідно. 6- 10-4 MOE химерні олігонуклеотиди мають 20

- нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять шість і чотири нуклеозида, відповідно. 7-10-3 МОЕ химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять сім і три нуклеозида, відповідно. 8-10-2 МОЕ химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять вісім і два нуклеозида, відповідно. Кожен нуклеозид у 5' сегменті крила, і кожен нуклеозид в 3' сегменті крила має МОЕ модифікацію цукру. Колонка "мотив" вказує мотиви з кількістю нуклеозидів у крилах і сегменті геп кожного олігонуклеотида. Міжнуклеозидні зв'язки в кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Всі цитозинові залишки у кожному олігонуклеотиді є 5-метилцитозинами.
- "Вірусний цільовий сайт ініціації" вказує 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" вказує 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Колонка "мотив" вказує структуру геп і крил кожного химерного олігонуклеотида. Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований у Таблицях, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1). Ефективність нових розроблених олігонуклеотидів порівняли з ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 і 510100, інформація для яких поміщена у верхню частину кожної таблиці.

Таблиця 29

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	50	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	42	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	31	1290
61	77	GAAGTCCACCACGAGTC	552279	5-9-3	41	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	5	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	11	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	20	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	28	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	57	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	29	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	61	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	47	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	38	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	45	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	50	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	0	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	46	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	45	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	41	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	44	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	26	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	62	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	67	1292

Таблиця 29

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	61	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	71	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	55	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	58	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	60	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	57	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	55	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	33	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	48	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	48	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	34	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	81	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	56	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	87	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	72	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	77	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	56	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	65	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	52	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	43	1300
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	56	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	62	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	75	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	82	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	90	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	74	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	78	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	65	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	62	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	72	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	63	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	58	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	63	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	50	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	60	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	68	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	58	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	62	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	52	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	54	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	40	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	34	54

Таблиця 29

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	34	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	39	56

Таблиця 30

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	49	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	43	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	54	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	29	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	58	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	57	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	42	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	53	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	53	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	48	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	59	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	40	86
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	51	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	39	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	60	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	52	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	54	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	57	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	54	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	58	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	59	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	60	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	53	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	53	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	57	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	39	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	62	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	57	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	38	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	48	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	63	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	61	168
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	48	168
670	685	CTAGTAACTGAGCCA	552399	2-9-5	52	181

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	57	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	52	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	54	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	74	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	43	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	15	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	37	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	37	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	76	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	76	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	63	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	70	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	62	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	56	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	63	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	52	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	67	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	71	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	69	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	65	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	70	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	51	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	40	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	35	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	46	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	53	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	51	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	57	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	54	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	44	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	46	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	36	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	27	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	27	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	13	236

Таблиця 31

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	%інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	35	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	52	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	47	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	57	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	45	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	52	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	44	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	52	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	45	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	56	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	54	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	34	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	34	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	48	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	50	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	66	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	66	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	64	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	62	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	14	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	56	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	52	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	57	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	0	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	54	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	20	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	52	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	46	192
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	48	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	44	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	81	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	69	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	84	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	80	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	75	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	76	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	65	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	71	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	53	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	43	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	51	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	57	1329

Таблиця 31

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	%інгібування	SEQ ID NO
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	46	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	60	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	54	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	72	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	78	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	67	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	77	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	79	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	78	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	74	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	52	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	76	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	67	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	68	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	51	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	48	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	51	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	55	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	62	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	51	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	49	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	51	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	51	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	38	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	52	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	17	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	49	236

Таблиця 32

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	%інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	43 52	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	38	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	33	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	46	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	54	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	50	1321

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	%інгібув ання	SEQ ID NO
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	57	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	55	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	66	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	44	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	48	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	52	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	45	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	41	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	54	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	56	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	64	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	59	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	55	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	60	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	24	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	36	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	67	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	64	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	75	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	75	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	59	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	54	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	61	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	69	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	62	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	71	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552532	4-9-3	48	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	70	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552533	4-9-3	43	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	59	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552534	4-9-3	62	1338
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	55	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	51	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	3	1340
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	50	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	14	1341
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	52	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	55	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	47	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	60	1343

Таблиця 32

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	%інгібування	SEQ ID NO
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	63	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	60	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	61	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	64	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	57	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	46	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	59	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	53	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	6	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	33	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	47	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	42	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	51	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	53	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	38	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	39	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	19	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	24	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	24	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	15	236

Таблиця 33

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	%інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	51	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	61	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	84	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	48	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	77	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	73	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	63	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	66	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	52	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	54	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	73	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	86	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	73	22

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібуван ня	SEQ ID NO
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	65	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	76	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	93	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	70	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	77	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	61	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	66	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	73	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	98	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	98	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	98	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	99	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	92	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	97	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	98	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	95	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	97	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	98	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	50	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	99	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	96	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	99	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	98	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	86	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	88	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	90	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	92	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	72	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	88	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	86	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	82	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	87	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	85	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	83	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	82	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	84	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	88	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	85	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	87	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	88	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	83	806

Таблиця 33

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібуван ня	SEQ ID NO
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	82	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	87	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	82	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	87	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	83	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	88	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	89	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	65	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	60	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	63	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	65	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	65	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	58	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	58	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	70	52

Таблиця 34

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	64	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	79	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	79	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	67	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	40	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	69	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	64	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	65	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	69	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	33	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	48	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	41	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	32	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	31	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	42	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	59	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	55	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	66	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	70	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	66	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	69	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	69	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	43	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	66	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	54	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	78	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	57	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	60	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	85	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	73	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	60	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	60	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	61	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	89	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	85	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	81	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	76	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	74	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	71	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	77	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	78	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	72	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	67	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	81	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	70	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	63	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	20	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	75	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	39	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	75	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	70	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	67	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	70	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	79	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	56	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	61	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	64	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	62	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	71	51

Таблиця 34

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	52	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	56	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	53	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	33	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	41	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	53	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	54	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	31	56

Таблиця 35

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	60 85	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	73	17
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	79	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	66	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	70	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	68	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	70	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	50	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	66	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	62	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	35	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	39	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	80	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	55	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	73	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	75	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	64	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	70	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	73	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	83	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	80	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	72	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	86	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	76	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	83	28

Таблиця 35

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	72	29
670	686	ACTAGTAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAACTGAGCC	552132	2-9-6	73	1293
672	688	GCACTAGTAACTGAGC	552133	2-9-6	75	1294
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	76	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	58	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	67	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	65	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552137	2-9-6	55	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	98	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	82	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	99	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	86	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	99	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	74	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	100	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	67	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	100	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	45	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	100	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	68	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	78	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	88	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	81	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	95	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	88	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	93	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	79	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	87	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	81	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	90	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	91	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	88	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	81	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	89	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	92	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	93	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	33	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	88	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	50	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	70	46

Таблиця 35

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	73	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	70	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	73	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	76	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	71	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	64	52

Таблиця 36

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	84	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	76	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	54	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	66	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	70	1290
61	77	GAAGTCCACCACGAGC	552333	6-9-2	55	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	39	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	27	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	74	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	71	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	61	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	58	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	55	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	63	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	51	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	65	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552347	6-9-2	84	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552348	6-9-2	87	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552349	6-9-2	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	60	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	53	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	0	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	83	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	90	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	0	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	45	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	74	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	72	1300

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими
олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	87	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	96	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	81	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	92	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	77	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	92	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	80	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	87	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	13	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	84	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	73	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	77	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	87	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	64	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	85	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	73	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	75	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	75	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	64	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	63	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	99	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	81	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	76	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	65	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	55	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	74	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	68	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	78	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	81	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	73	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	78	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	75	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	70	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	0	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	72	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	70	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	74	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	63	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	53	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	30	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	26	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	25	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	13	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	33	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	5	56

Таблиця 37

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	30	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	62	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	74	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	64	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	52	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	54	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	51	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	58	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	64	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	57	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	59	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	66	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	57	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	58	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	56	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	56	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	48	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	53	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	44	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	53	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	64	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	57	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	68	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	56	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	58	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	64	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	63	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	59	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	71	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	63	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	76	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	71	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	68	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	76	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	81	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	83	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	82	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	76	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	73	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	68	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	59	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	71	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	80	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	82	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	88	722

Таблиця 37

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	71	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	74	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	68	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	69	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	69	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	62	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	54	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	20	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	53	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	3-10-7	60	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	47	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	3-10-7	63	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	68	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	56	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	72	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	67	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	64	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	73	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	68	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	60	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	63	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	47	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	36	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	41	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	43	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	53	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	55	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	50	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	58	52

Таблиця 38

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	21	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	52	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	62	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	58	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	36	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	45	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	61	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	56	136

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	60	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	53	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	48	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	48	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	53	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	54	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	48	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	56	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	36	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	47	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	45	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	54	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	44	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	59	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	49	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	48	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	60	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	57	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	53	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	57	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	57	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	65	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	57	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	53	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	57	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	67	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	62	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	60	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	57	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	58	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	63	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	61	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	50	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	44	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	52	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	46	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	54	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	51	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	70	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	72	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	60	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	61	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	57	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	58	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	49	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	26	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	54	804

Таблиця 38

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGAC	551962	3-10-7	57	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	46	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	3-10-7	56	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	57	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	53	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	65	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	54	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	58	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	69	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	63	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	53	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	60	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	51	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	42	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	40	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	38	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	32	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	46	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	39	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	51	52

Таблиця 39

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGACACGG	146786	5-10-5	40	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	60	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	44	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	39	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	37	1290
61	77	GAAGTCCACCACGAGC	552279	5-9-3	50	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	2	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	0	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	13	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552229	4-9-4	17	12
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	27	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	53	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	31	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	56	18

Таблиця 39

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	43	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	40	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	44	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	13	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	21	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	40	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	34	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	37	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	34	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	58	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	54	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	62	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	47	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	63	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	61	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	61	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	55	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	52	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	45	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	27	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	41	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	32	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	67	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	57	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	74	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	76	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	65	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	38	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	59	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	43	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	30	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	52	1300
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	49	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	51	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	56	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	47	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	49	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	50	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	64	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	57	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	51	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	62	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	59	1308

Таблиця 39

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	56	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	54	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	47	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	45	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	58	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	54	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	43	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	57	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	34	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	42	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	36	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	25	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	11	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	38	56

Таблиця 40

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	38	1354
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	55	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	41	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	53	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	38	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	42	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	72	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	43	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	56	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	18	86
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	24	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	53	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	40	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	51	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	53	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	57	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	52	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	49	147

Таблиця 40

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	32	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	44	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	33	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	38	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	46	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	30	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	34	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	41	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	45	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	37	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	45	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	42	168
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	39	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	34	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	47	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	53	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	47	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	70	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	44	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	0	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	25	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	23	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	73	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	71	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	62	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	55	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	64	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	45	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	45	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	37	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	64	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	54	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	60	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	62	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	60	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	48	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	36	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	57	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	36	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	42	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	60	1347

Таблиця 40

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	44	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	46	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	47	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	25	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	19	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	25	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	22	236

Таблиця 41

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	35	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	20	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	45	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	53	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	56	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	50	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	36	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	50	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	53	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	49	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	35	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	62	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	54	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	60	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	65	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	69	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	63	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	4	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	50	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	53	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	68	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	3	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	37	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	54	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	42	192

Таблиця 41

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	23	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	28	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	32	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	72	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	68	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	68	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	76	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	72	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	50	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	49	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	65	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	45	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	58	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	39	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	30	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	39	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	43	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	43	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	25	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	70	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	64	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	62	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	50	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	66	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	60	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	58	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	54	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	44	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	17	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	64	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	56	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	26	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	42	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	35	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	46	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	41	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	38	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	49	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	22	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	0	236

Таблиця 42

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	56 55	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	54	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	32	1355
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	53	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	48	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	39	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	54	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	41	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	56	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	39	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	51	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	56	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	31	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	31	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	53	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	46	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	63	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	66	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	60	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	44	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	52	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	20	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	36	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	19	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	57	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	59	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	58	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	51	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	40	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	35	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	50	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	48	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	74	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552532	4-9-3	59	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552533	4-9-3	52	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	47	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552534	4-9-3	71	1338
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	58	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	59	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	46	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	19	1340

Таблиця 42

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	44	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	26	1341
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	39	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	54	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	52	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	50	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	57	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	68	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	52	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	63	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	51	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	44	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	51	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	45	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	13	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	42	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	42	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	46	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	42	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	38	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	37	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	49	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	41	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	34	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	23	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	13	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	11	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	8	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	6	236

Таблиця 43

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	47	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	67	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	53	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	74	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	47	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	57	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	70	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	65	136

Таблиця 43

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	51	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	59	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	47	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	36	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	62	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	82	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	72	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	62	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	73	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	74	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	66	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	60	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	67	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	60	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	72	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	68	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	89	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	86	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	87	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	86	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	64	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	86	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	87	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	76	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	84	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	75	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	5	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	72	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	83	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	64	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	78	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	57	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	83	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	82	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	89	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	89	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	67	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	84	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	82	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	78	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	85	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	85	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	74	804

Таблиця 43

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	81	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	79	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	86	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	80	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	86	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	74	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	78	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	79	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	80	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	84	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	86	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	81	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	66	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	55	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	54	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	58	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	50	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	43	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	56	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	66	52

Таблиця 44

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	66	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	64	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	76	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	65	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	41	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	58	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	58	1290
61	77	GAAGTCCACCACGAGC	552171	3-9-5	51	1291
61	77	GAAGTCCACCACGAGC	552225	4-9-4	49	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	23	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	36	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	44	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	20	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	28	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	29	11

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	56	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	66	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	53	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	57	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	56	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	63	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	60	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	37	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	68	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	71	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	51	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	47	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	50	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	80	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	73	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	58	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	60	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	54	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	64	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	62	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	57	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	52	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	60	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	60	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	63	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	71	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	64	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	69	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	71	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	63	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	71	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	52	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	50	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	40	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	66	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	45	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	66	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	68	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317

Таблиця 44

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	72	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	57	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	54	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	54	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	49	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	65	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	50	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	48	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	39	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	46	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	41	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	42	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	32	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	47	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	33	56

Таблиця 45

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	87 56	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	56	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	69	17
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	73	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	64	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	61	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	53	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	69	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	39	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	49	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	49	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	21	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	27	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	73	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	48	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	69	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	68	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	47	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	63	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	72	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	62	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23

Таблиця 45

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	59	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	65	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	80	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	78	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	74	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	68	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	66	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	78	1294
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	69	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	68	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	59	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552137	2-9-6	36	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	86	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	80	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	85	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	80	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	86	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	70	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	83	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	72	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	83	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	58	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	77	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	70	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	66	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	78	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	63	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	90	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	80	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	87	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	74	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	85	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	79	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	84	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	86	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	82	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	84	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	79	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	85	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	83	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	88	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	90	227

Таблиця 45

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	35	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	86	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	53	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	66	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	70	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	67	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	68	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	65	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	64	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	54	52

Таблиця 46

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	69 57	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	59	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	50	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	50	1290
61	77	GAAGTCCACCACGAGC	552333	6-9-2	48	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	30	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	23	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	42	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	40	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	50	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	45	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	44	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	24	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	41	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAACTGAGCCA	552347	6-9-2	75	1292
671	687	CACTAGTAACTGAGCC	552348	6-9-2	72	1293
672	688	GCACTAGTAACTGAGC	552349	6-9-2	65	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	42	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	45	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	43	42

Таблиця 46

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	69 57	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	59	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	50	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	50	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	48	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	30	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	23	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	42	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	40	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	50	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	45	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	44	25
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	20	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	70	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	66	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	62	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	53	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	46	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	45	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	44	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	38	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	51	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	76	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	58	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	66	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	38	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	64	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	68	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	75	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	55	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	66	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	67	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	56	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	41	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	46	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	52	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	55	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	35	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	53	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	58	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	59	1313

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	69 57	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	59	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	50	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	50	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	48	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	30	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	23	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	42	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	40	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	50	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	45	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	44	25
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	68	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	56	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	62	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	70	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	63	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	52	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	58	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	45	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	42	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	49	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	48	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	57	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	50	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	48	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	13	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	22	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	9	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	20	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	18	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	18	56

Приклад 15: Антисмислове інгібування вірусної мРНК HBV у клітинах HepG2 дезокси-, МОЕ і (S)-сEt-химерними олігонуклеотидами

Антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV in vitro. Антисмислові олігонуклеотиди випробовували в серії експериментів, що мають такі ж культуральні умови. Результати кожного експерименту показані в окремих таблицях, представлених нижче. ISIS 146786 і ISIS 509934, які

були описані в попередній заявці (попередня заявка на патент США

№ 61/478040, подана 21 квітня 2011 року), також включили в ці дослідження для порівняння. Культивовані клітини HepG2 при щільності 28 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою LipofectAMINE 2000® 70 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділяли з клітин і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Набір вірусних затравкових зондів RTS3370 (пряма послідовність CTTGGTCATGGGCCATCAG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 1; зворотна послідовність CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 2; послідовність зонда TGCGTGGAACCTTTTCGGCTCC, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 3) використовували для виміру рівнів мРНК. Рівні вимірювали також з використанням набору затравкових зондів RTS3371 (пряма послідовність CCAAACCTTCGGACGAAA, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 311; зворотна послідовність TGAGGCCCACTCCCATAGG, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 312; послідовність зонда CCCATCATCCTGGGCTTTCGGAAAAT, у даному документі позначена як SEQ ID NO: 313). Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди в Таблицях нижче були розроблені як дезокси-, MOE і (S)-cEt химерні олігонуклеотиди. Ці химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому нуклеозид має або MOE цукрову модифікацію, або (S)-cEt цукрову модифікацію, або дезокси-модифікацію. Колонка "хімія" описує модифікації цукру кожного олігонуклеотида. "к" позначає (S) -cEt модифікацію цукру; число позначає кількість дезоксинуклеозидів; і "е" позначає модифікацію MOE. Міжнуклеозидні зв'язки у кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Всі цитозинові залишки в кожному олігонуклеотиді є 5-метилцитозинами.

"Вірусний цільовий сайт ініціації" вказує 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" вказує 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований в Таблицях, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1). Ефективність нових розроблених олігонуклеотидів порівнювали з ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 і ISIS 510100.

Таблиця 47

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1780	1799	ССААТТТТАТGCCTACAGCC Т	509934	ееее-10- ееее	30	50
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	67	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	65	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	44	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	54	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	55	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	62	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	59	104

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	59	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	58	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	62	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	65	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	53	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	72	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	64	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	68	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	65	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	60	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	59	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	64	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	69	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	64	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	62	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	61	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	63	168
639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	42	176
641	656	GAGGCCCACTCCCATA	552818	ekk-10-kke	44	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	56	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	59	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	76	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	77	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	73	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	ekk-10-kke	73	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	55	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	67	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	78	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	72	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	71	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	69	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	67	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	65	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	70	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	64	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	65	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	64	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	60	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	35	201
1176	1191	CAGCAAACACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	62	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTGGC	552842	ekk-10-kke	67	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	77	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	81	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	63	1326

Таблиця 47

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	79	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	47	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	69	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	59	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	83	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	90	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	89	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	83	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	80	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	75	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	69	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	79	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	68	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	65	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	71	1345

Таблиця 48

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючи й сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	53	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	45	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	75	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	68	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	51	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	38	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	44	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	56	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	45	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	46	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	53	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	48	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	54	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	63	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	49	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	71	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	64	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	70	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	67	145

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий терміную чий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібуванн я	SEQ ID NO
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	61	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	83	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	56	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	62	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	66	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	63	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	65	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	63	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	88	168
639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	94	176
641	656	GAGGCCCACTCCCAT	552818	ekk-10-kke	82	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	80	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	84	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	85	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	71	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	ekk-10-kke	81	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	64	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	61	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	76	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	61	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	59	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	58	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	64	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	75	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	84	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	57	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	51	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	53	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	48	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	50	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	54	201
1176	1191	CAGCAAACACTTTGGCA	552841	ekk-10-kke	61	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTTGGC	552842	ekk-10-kke	71	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	75	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	78	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	76	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	61	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	72	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	87	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	76	1331

Таблиця 48

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	76	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	79	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	85	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	78	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	77	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	75	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	75	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	66	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	73	1345

Таблиця 49

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACG G	146786	eeee-10- eeee	60	224
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	59	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	65	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	68	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	71	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	51	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	51	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	43	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	43	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	34	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	42	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	60	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	74	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	66	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	69	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	63	149

Таблиця 49

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	70	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	72	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	72	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	67	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	74	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	75	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	58	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	74	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	76	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	75	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	55	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	49	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	45	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	83	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	83	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	0	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	85	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	76	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	78	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	75	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	74	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	82	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	74	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	76	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	81	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	80	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	78	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	75	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	63	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	78	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	80	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	67	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	68	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	48	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	57	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	70	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	49	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	42	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	41	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	50	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	39	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	31	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	5	252

Таблиця 49

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	5	254
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	10	256
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	11	258
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	27	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	36	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	12	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	32	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	1	271

Таблиця 50

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACG G	146786	eeeeee-10-eeeeee	59	224
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	60	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	64	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	56	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	59	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	42	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	41	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	35	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	19	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	34	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	42	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	60	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	38	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	35	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	56	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	69	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	75	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	59	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	71	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	56	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	50	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	43	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	71	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	80	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	64	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	61	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	77	188

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	41	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	30	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	41	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	74	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	85	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	72	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	60	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	52	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	58	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	70	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	59	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	67	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	74	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	72	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	73	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	67	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	69	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	60	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	71	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	77	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	78	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	74	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	78	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	76	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	72	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	71	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	74	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	54	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	39	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	50	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	37	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	8	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	45	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	44	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	60	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	47	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	35	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	30	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	37	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	37	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	40	237

Таблиця 50

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібу- вання	SEQ ID NO
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	24	237

Таблиця 51

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	42	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	55	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	53	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	56	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	53	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	38	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	43	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	40	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	50	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	37	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	43	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	56	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	43	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	78	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	52	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	75	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	57	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	60	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	37	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	76	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	79	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	71	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	82	1372
687	702	CACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	64	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	43	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	49	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	90	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	92	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	30	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	81	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	39	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	53	1329

Таблиця 51

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	48	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	68	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	87	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	87	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	88	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	75	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	76	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	71	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	80	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	81	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	85	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	82	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	76	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	72	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	85	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	70	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	65	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	36	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	23	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	49	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	46	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	73	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	41	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	18	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	0	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	49	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	37	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	28	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	0	252
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	12	254
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	0	256
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	0	258
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	12	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	39	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	37	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	15	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	0	271

Таблиця 52

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	67	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319

Таблиця 52

Інгібування рівнів вірусної мРНК HCV химерними антисмисловими олігонуклеотидами,
виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	73	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	63	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	58	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	67	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	78	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	29	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	25	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	33	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	71	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	23	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	41	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	44	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	77	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	74	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	61	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	73	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	70	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	40	168
670	685	CTAGTAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	79	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	81	64
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	74	66
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	52	68
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	71	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	48	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	54	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	85	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	84	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	79	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	53	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	68	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	67	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	69	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	62	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	82	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	58	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	63	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	70	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	84	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	83	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	68	1340

Таблиця 52

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	Послідовність	№ ISIS	Мотив	% інгібування	SEQ ID NO
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	62	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	50	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	86	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	79	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	83	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	74	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	79	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	68	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	78	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	51	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	45	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	56	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	1	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	65	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	59	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	36	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	34	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	20	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	55	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	34	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	51	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	28	237

Приклад 16: Залежне від дози антисмислове інгібування РНК HBV у клітинах HepG2 химерними олігонуклеотидами МОЕ

- 5 Антисмислові олігонуклеотиди з дослідження, описаного в Прикладі 14, що демонструють *in vitro* інгібування мРНК HBV, відібрали і випробували при різних дозах у клітинах HepG2. Клітини помістили на планшет при щільності 28 000 клітин на лунку і трансфікували за допомогою LipofectAMINE 2000® антисмисловими олігонуклеотидами в концентраціях 9,26 нМ, 27,78 нМ, 83,33 нМ і 250,00 нМ, як показано в Таблиці 53. Приблизно через 16 годин обробки, РНК виділяли з клітин, і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру
- 10 рівнів мРНК використовували набір затравкових зондів

HBV RTS3371. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

- 15 Як показано в Таблиці 53, рівні мРНК HBV знизилися залежним від дози чином у клітинах, оброблених антисмисловим олігонуклеотидом. "н/д" показує, що для вказаної дози немає даних.

Таблиця 53

Залежне від дози антисмислове інгібування HBV людини в клітинах HepG2

№ ISIS	9,2593 нМ	27,7778 нМ	83,3333 нМ	250,0 нМ
146786	10	43	74	89
509934	12	31	52	79
509959	4	24	49	67
510100	11	28	60	77
510124	3	11	13	41
551926	1	26	51	76
551958	15	17	56	82
551987	4	40	65	81
551990	7	55	78	91
551993	15	30	70	80
551994	0	30	39	58
551995	6	41	73	85
551996	13	47	71	85
551997	16	38	68	89
551998	4	36	69	85
551999	10	31	67	86
552000	0	17	61	78
552006	6	37	74	89
552009	1	5	39	60
552013	0	28	3	72
552014	0	26	32	77
552018	6	27	63	81
552019	15	34	65	90
552020	2	35	65	91
552021	4	11	53	82
552022	6	35	57	79
552023	11	33	59	81
552024	15	43	69	91
552025	17	35	69	87
552026	14	26	66	86
552027	3	46	62	88
552028	9	43	58	78
552029	8	40	72	89
552030	18	48	77	92
552031	0	38	66	89
552032	42	48	80	88
552033	2	40	64	84
552034	6	40	70	81
552039	2	33	56	83
552044	19	30	63	84
552046	4	21	47	77
552050	15	44	70	92
552051	8	33	69	90
552052	17	38	71	91
552053	0	40	59	86
552054	7	15	58	75
552056	19	62	86	92
552057	11	33	69	86
552058	30	55	79	90
552059	11	25	69	90
552060	9	32	61	86

Залежне від дози антисмислове інгібування HBV людини в клітинах HepG2

№ ISIS	9,2593 нМ	27,7778 нМ	83,3333 нМ	250,0 нМ
552061	6	40	69	88
552062	22	48	75	89
552064	23	49	69	90
552065	10	8	69	86
552069	11	4	28	60
552073	9	31	62	78
552075	21	18	33	65
552077	0	17	40	72
552079	1	12	44	70
552080	3	12	34	69
552082	13	29	66	87
552083	24	54	69	88
552084	10	25	48	82
552085	28	35	64	85
552086	0	24	65	84
552088	33	53	77	93
552089	0	41	69	92
552090	17	35	70	87
552091	13	31	69	89
552092	6	23	66	89
552093	0	17	61	89
552094	12	38	65	88
552095	20	42	73	88
552096	н/д	39	66	91
552097	24	43	67	88
552098	0	24	56	85
552101	3	13	28	61
552147	11	27	58	80
552160	20	25	69	89
552163	0	21	22	53
552176	16	11	40	66
552192	7	38	78	89
552222	0	24	65	79
552247	0	38	69	86
552255	5	27	69	81
552301	5	38	65	86
552309	8	26	62	85
552312	0	4	32	62
552347	2	15	38	75
552348	12	40	42	65
552354	10	35	44	76
552361	2	25	55	74
552363	20	36	54	76
552374	7	4	38	76
552379	0	12	24	46
552403	8	27	54	76
552408	2	25	44	77
552409	6	31	56	80
552418	0	30	72	84
552420	9	34	53	81
552442	4	23	46	56
552466	0	23	56	79

Таблиця 53

Залежне від дози антисмислове інгібування HBV людини в клітинах HepG2

№ ISIS	9,2593 нМ	27,7778 нМ	83,3333 нМ	250,0 нМ
552474	11	34	66	87
552477	11	22	44	64
552530	25	37	73	87
552559	9	13	29	51

Приклад 17: Залежне від дози антисмислове інгібування мРНК HBV у клітинах HepG2 дезокси-, MOE і (S)-cEt-хімерними олігонуклеотидами

- 5 Антисмислові олігонуклеотиди з дослідження, описаного в Прикладі 15, що демонструють *in vitro* інгібування мРНК HBV, відбирали і випробовували при різних дозах у клітинах HepG2. Клітини поміщали на планшет при щільності 28 000 клітин на лунку і трансфікували за допомогою LipofectAMINE 2000® антисмисловими олігонуклеотидами в концентраціях 9,26 нМ, 27,78 нМ, 83,33 нМ і 250,00 нМ, як показано в Таблиці 54. Приблизно через 16 годин обробки, РНК виділяли з клітин, і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для
- 10 виміру рівнів мРНК використовували набір затравкових зондів HBV RTS3371. Рівні мРНК HBV скоректовували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

- 15 Як показано в Таблиці 54, рівні мРНК HBV знизилися залежним від дози чином у клітинах, оброблених антисмисловим олігонуклеотидом.

Таблиця 54

Залежне від дози антисмислове інгібування HBV людини в клітинах HepG2

№ ISIS	9,2593 нМ	27,7778 нМ	83,3333 нМ	250,0 нМ
146786	10	43	74	89
552808	13	14	55	70
552816	38	73	87	92
552818	29	63	87	85
552820	58	83	90	90
552821	33	49	71	88
552822	24	55	74	88
552824	8	24	65	87
552834	11	28	68	89
552849	12	25	73	84
552851	13	42	74	89
552852	4	35	70	87
552853	19	52	86	93
552854	28	57	80	89
552916	5	26	64	82
552922	25	44	77	89
552923	22	49	82	91
552925	33	56	80	92
552930	12	49	79	89
552931	12	40	62	82
552932	24	62	84	91
552933	20	40	75	89
552936	18	36	75	88
552937	22	51	82	88
552938	12	36	67	80
552939	17	40	65	79
552942	21	48	74	88
552943	5	39	70	85

Залежне від дози антисмислове інгібування HBV людини в клітинах HepG2

№ ISIS	9,2593 нМ	27,7778 нМ	83,3333 нМ	250,0 нМ
552944	14	33	70	77
552980	15	40	69	86
552988	4	36	58	84
552989	0	50	74	81
552996	0	25	53	72
552998	17	49	79	90
553002	0	32	68	86
553003	15	42	67	88

Приклад 18: Антисмислове інгібування вірусною мРНК HBV у клітинах HepG2 дезокси-, MOE і (S)-cEt-химерними олігонуклеотидами

Додаткові антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV in vitro. ISIS 5808 і ISIS 9591, описані в US5985662, а також ISIS 146781, ISIS 146786, 524518, ISIS 552859 і ISIS 552870 також включили в ці дослідження для порівняння і позначили зірочкою. Культивовані клітини HepG2 при щільності 28 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою LipofectAMINE 2000® 100 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділяли з клітин і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Набори вірусних затравкових зондів RTS3370 і RTS3371 використовували для виміру рівнів мРНК окремо. Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди в Таблиці нижче були розроблені як MOE химерні олігонуклеотиди або дезокси-, MOE і (S)-cEt химерні олігонуклеотиди. 5-10-5 MOE химерні олігонуклеотиди мають 20 нуклеозидів у довжину, причому центральний сегмент геп містить десять 2'-дезоксинуклеозидів, до якого з обох боків (у напрямках 5' і 3') приєднані крила, що містять по п'ять нуклеозидів. Дезокси-, MOE і (S)-cEt химерні олігонуклеотиди мають 16 нуклеозидів у довжину, причому нуклеозид має або MOE цукрову модифікацію, або (S)-cEt цукрову модифікацію, або дезокси-модифікацію. Колонка "хімія" описує модифікації цукру кожного олігонуклеотида. "k" позначає (S)-cEt модифікацію цукру; число позначає кількість дезоксинуклеозидів; і напрооти, "d" позначає дезоксинуклеозид; і "e" позначає модифікацію MOE. Міжнуклеозидні зв'язки в кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Усі цитозинові залишки в кожному олігонуклеотиді є 5-метилцитозинами.

"Вірусний цільовий сайт ініціації" позначає 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" позначає 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Кожен химерний олігонуклеотид,

перерахований у Таблиці 55, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1).

Таблиця 55

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370 або RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	% інгібування (RTS3370)	% інгібування (RTS3371)	Послідовність	SEQ ID NO
156	176	5808*	Рівномірно дезокси	57	64	CCTGATGTGATGTTCTCC ATG	1373
303	322	524518*	еєєєє-10- еєєєє	62	72	GGGACTGCGAATTTTGG CCA	428
376	395	146781*	еєєєє-10-	72	93	AAACGCCGCAGACACAT	1374

Інгібування рівнів вірусної мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами, виміряне з RTS3370 або RTS3371

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	% інгібування (RTS3370)	% інгібування (RTS3371)	Послідовність	SEQ ID NO
			ееее			CCA	
380	399	582665	ееее-10-ееее	57	59	GATAAAACGCCGCAGACACA	1375
382	401	582666	ееее-10-ееее	49	92	ATGATAAAACGCCGCAGACA	1376
411	426	566831	kdkdk-9-ee	96	73	GCATAGCAGCAGGATG	137
411	427	577123	eek-9-ek	84	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	427	577124	kdkdk-8-еее	92	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	426	577126	kkk-8-ееее	87	90	GCATAGCAGCAGGATG	137
413	428	566830	kdkdk-9-ee	93	95	AGGCATAGCAGCAGGA	143
415	430	577130	eek-10-kke	87	94	TGAGGCATAGCAGCAG	147
415	430	577131	kdkdk-9-ee	83	93	TGAGGCATAGCAGCAG	147
1263	1278	566828	kdkdk-9-ee	97	90	CCGCAGTATGGATCGG	1236
1577	1596	146786*	ееее-10-ееее	93	71	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	566829	kdkdk-9-ee	98	84	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1596	577120	kdkdk-10-ееее	94	93	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
1577	1592	577127	kkk-8-ееее	95	70	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577134	kek-8-ееее	94	89	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1577	1592	577135	kek-10-kek	96	94	AGCGAAGTGCACACGG	1334
1583	1598	552859*	ekk-10-kke	92	91	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1602	577121	kdkdk-10-ееее	91	74	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	226
1583	1598	577128	kkk-8-ееее	92	85	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1598	577132	kdkdk-9-ee	97	81	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1598	577136	kek-10-kek	95	95	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1588	1603	566832	kdkdk-9-ee	95	78	TGCAGAGGTGAAGCGA	1345
1780	1795	552870*	ekk-10-kke	71	93	TTTATGCCTACAGCCT	232
1780	1799	577122	kdkdk-10-ееее	70	96	CCAATTTATGCCTACAGCCT	50
1780	1796	577125	kdkdk-8-еее	70	94	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1795	577129	kkk-8-ееее	76	51	TTTATGCCTACAGCCT	232
1780	1795	577133	kdkdk-9-ee	80	52	TTTATGCCTACAGCCT	232
1873	1892	9591*	Рівномірно дезокси	30	14	CACCCAAGGCACAGCTTGG	1377

Приклад 19: Ефективність химерних олігонуклеотидів, направлених на HBV, у трансгенних мишей

У декількох дослідженнях трансгенних мишей обробляли антисмисловими олігонуклеотидами ISIS для оцінки ефективності химерних олігонуклеотидів. Оцінили рівні

ДНК і РНК HBV.

Випробування 1

Кожній миші в групі з 12 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 50 мг/кг ISIS 510106, ISIS 510116, ISIS 505347 або ISIS 509934. Контрольній групі з 12 мишей підшкірно вводили PBS двічі на тиждень, протягом 4 тижнів. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали печінки для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набори затравкових зондів RTS3370, RTS3371 і RTS3372. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з наборами затравкових зондів RTS3370 і RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Дані, виражені як процентне інгібування у порівнянні з контрольною групою, представлені у Таблиці 56. Як показано у Таблиці 56, більшість антисмислових олігонуклеотидів призвели до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" показує мотив геп-крила кожного химерного олігонуклеотида.

Таблиця 56

Процентне інгібування РНК і ДНК HBV у печінці трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	% інгібування ДНК (RTS3370)	% інгібування ДНК (RTS3371)	% інгібування ДНК (RTS3372)	% інгібування РНК (RTS3370)	% інгібування РНК (RTS3371)	% інгібування РНК (RTS3372)
505347	5-10-5 MOE	72	79	75	54	28	30
509934	5-10-5 MOE	93	95	94	72	75	92
510106	3-10-4 MOE	0	0	51	0	0	12
510116	3-10-4 MOE	68	79	68	49	54	66

Випробування 2

Кожній миші в групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 50 мг/кг ISIS 146779, ISIS 505358, ISIS 146786, ISIS 509974, ISIS 509958 або ISIS 509959. Контрольній групі з 10 мишей підшкірно вводили PBS двічі на тиждень, протягом 4 тижнів. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали печінки для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3370. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3370 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Дані, виражені як процентне інгібування у порівнянні з контрольною групою, представлені у Таблиці 57. Як показано в Таблиці 57, більшість антисмислових олігонуклеотидів призвели до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" показує мотив геп-крила кожного химерного олігонуклеотида.

Таблиця 57

Процентне інгібування РНК і ДНК HBV у печінці трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	% інгібування ДНК	% інгібування РНК
146779	5-10-5 MOE	39	5
146786	5-10-5 MOE	83	73
505358	5-10-5 MOE	84	77
509958	3-10-3 MOE	82	29
509959	3-10-3 MOE	54	30
509974	3-10-3 MOE	56	28

Випробування 3

Кожній миші в групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 50

мг/кг ISIS 509960, ISIS 505329, ISIS 146786, ISIS 505339 або ISIS 509927. Іншій групі з 6 мишей вводили ентекавір, пероральні протівірусні ліки, що використовується для лікування інфекції гепатиту В, у дозі 1 мг/кг, щодня, протягом двох тижнів. Контрольній групі з 10 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили PBS. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали печінки для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Дані, виражені як процентне інгібування у порівнянні з контрольною групою, представлені у Таблиці 58. Як показано в Таблиці 58, більшість антисмислових олігонуклеотидів призвели до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" показує мотив геп-крила кожного химерного олігонуклеотида.

Таблиця 58

Процентне інгібування РНК і ДНК HBV у печінці трансгенних мишей

	Хімія олігонуклеотида	% інгібування ДНК	% інгібування РНК
ентекавір	-	94	0
ISIS 146786	5-10-5 MOE	97	92
ISIS 505329	5-10-5 MOE	70	63
ISIS 505339	5-10-5 MOE	74	63
ISIS 509927	5-10-5 MOE	80	57
ISIS 509960	3-10-3 MOE	86	60

Випробування 4

Кожній миші в групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, ISIS 552176 і ISIS 552073. Одній групі з 10 мишей підшкірно вводили PBS двічі на тиждень, протягом 4 тижнів. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Дані представлені в Таблиці 59. Як показано у Таблиці 59, антисмислові олігонуклеотиди викликають зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" показує мотив геп-крила кожного химерного олігонуклеотида.

Таблиця 59

Процентне інгібування РНК і ДНК HBV у трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	% інгібування РНК	% інгібування ДНК
146786	5-10-5 MOE	81	91
552073	8-10-2 MOE	39	22
552176	3-9-5 MOE	55	56

Функція печінки

Для оцінки впливу олігонуклеотидів ISIS на печінкову функцію, вимірювали концентрації ALT у плазмі за допомогою автоматичного клінічного аналізатора хімічного складу (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, штат Нью-Йорк) (Nyblom, H. et al., Alcohol & Alcoholism 39: 336-339, 2004; Tietz NW (Ed): Clinical Guide to Laboratory Tests, 3є видання W. B. Saunders, Філадельфія, штат Пенсільванія, 1995). Результати, виражені в МЕ/л, представлені в Таблиці 60. Обидва ISIS олігонуклеотида вважаються такими, що переносяться мишами, що демонструється їх профілем трансамінази в печінці.

Таблиця 60

Рівні ALT (МЕ/л) трансгенних мишей

	ALT
PBS	77
ISIS 146786	21
ISIS 552073	19
ISIS 552176	27

Випробування 5

- 5 Кожній миші в групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, ISIS 552056, ISIS 552088 і ISIS 552309. Одній групі з 10 мишей підшкірно вводили PBS двічі на тиждень, протягом 4 тижнів. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

- 10 РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Як показано в Таблиці 61, антисмислові олігонуклеотиди призводять до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" показує мотив геп-крила кожного химерного олігонуклеотида.
- 15

Таблиця 61

Процентне інгібування ДНК і РНК HBV у трансгенних мишей

	Хімія	% інгібування (РНК)	% інгібування (ДНК)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	60	90
ISIS 552056	7-10-3 MOE	25	58
ISIS 552088	8-10-2 MOE	8	0
ISIS 552309	5-9-3 MOE	35	84

Випробування 6

- 20 Кожній миші в групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, ISIS 505330, ISIS 509932, ISIS 552032, ISIS 552057, ISIS 552075, ISIS 552092 і ISIS 552255. Одній групі з 10 мишей підшкірно вводили PBS двічі на тиждень, протягом 4 тижнів. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

- 25 РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Як показано у Таблиці 62, антисмислові олігонуклеотиди призводять до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" показує мотив геп-крила кожного химерного олігонуклеотида.
- 30

Таблиця 62

Процентне інгібування ДНК і РНК HBV у трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	% інгібування (РНК)	% інгібування (ДНК)
146786	5-10-5 MOE	52	95
505330	5-10-5 MOE	7	61

Таблиця 62

Процентне інгібування ДНК і РНК HBV у трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	% інгібування (РНК)	% інгібування (ДНК)
509932	5-10-5 MOE	83	98
552032	6-10-4 MOE	54	97
552057	7-10-3 MOE	19	62
552075	8-10-2 MOE	12	18
552092	8-10-2 MOE	25	74
552255	4-9-4 MOE	41	89

Випробування 7

Кожній миші в групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 20 мг/кг ISIS 552859, ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133 і ISIS 577134. Ці химерні олігонуклеотиди мають дезокси-, MOE і (S)-cEt хімію. Одній групі з мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили PBS. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Рісогрен. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Як показано в Таблиці 63, антисмислові олігонуклеотиди призводять до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" описує модифікації цукру кожного олігонуклеотида. "k" позначає (S)-cEt модифікацію цукру; число позначає кількість дезоксинуклеозидів; і напрооти, "d" позначає дезоксинуклеозид; і "e" позначає модифікацію MOE.

Таблиця 63

Процентне інгібування ДНК і РНК HBV у трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	% інгібування (РНК)	% інгібування (ДНК)
552859	ekk-10-kke	60	86
577121	kdkdk-10-eeeeee	59	93
577122	kdkdk-10-eeeeee	42	68
577123	eekk-9-ekke	0	77
577132	kdkdk-9-ee	4	24
577133	kdkdk-9-ee	46	64
577134	kek-8-eeeeee	0	17

Випробування 8

Групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, химерного олігонуклеотида 5-10-5 MOE. Кожній миші в групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 10 мг/кг ISIS 552803, ISIS 552903, ISIS 552817, ISIS 552822 і ISIS 552907. Ці химерні олігонуклеотиди мають дезокси-, MOE і (S)-cEt хімію. Одній групі з 10 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили PBS. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Рісогрен. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Дані представлені в Таблиці 64. Як показано у Таблиці 64, антисмислові олігонуклеотиди викликають зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Колонка "хімія" описує модифікації цукру кожного олігонуклеотида. "k" позначає (S)-cEt модифікацію цукру; число позначає кількість дезоксинуклеозидів; інакше, "d" позначає дезоксинуклеозид; і "e" позначає модифікацію MOE; у разі MOE химерних олігонуклеотидів, колонка "хімія" позначає структуру геп-крила.

Таблиця 64

Процентне інгібування РНК і ДНК HBV у трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	Доза (мг/кг на тиждень)	% інгібування РНК	% інгібування ДНК
146786	5-10-5 MOE	50	81	91
552803	ekk-10-kke	20	71	95
552817	ekk-10-kke	20	86	51
552822	ekk-10-kke	20	90	89
552903	ek-10-keke	20	56	82
552907	ek-10-keke	20	41	45

Випробування 9

- Групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 25 мг/кг ISIS 146786.
- 5 Групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 10 мг/кг ISIS 552853, ISIS 552854, ISIS 552932 і ISIS 552938. Одній групі з 10 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили PBS. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

- 10 РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Як показано у Таблиці 65, антисмислові олігонуклеотиди призводять до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS
- 15 контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" описує модифікації цукру кожного олігонуклеотида. "k" позначає (S)-cEt модифікацію цукру; число позначає кількість дезоксинуклеозидів; і напроти, "d" позначає дезоксинуклеозид; і "e" позначає модифікацію MOE; у разі MOE химерних олігонуклеотидів, колонка "хімія" позначає структуру геп-крила.

20

Таблиця 65

Процентне інгібування ДНК і РНК HBV у трансгенних мишей

	Хімія	Доза (мг/кг на тиждень)	% інгібування (ДНК)	% інгібування (РНК)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	50	90	60
ISIS 552853	ekk-10-kke	20	94	60
ISIS 552854	ekk-10-kke	20	61	23
ISIS 552932	ek-10-keke	20	75	70
ISIS 552938	ek-10-keke	20	67	56

Випробування 10

- Групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 25 мг/кг ISIS 146786.
- 25 Групі з 6 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили 10 мг/кг ISIS 552922, ISIS 552923, ISIS 552942, ISIS 552872, ISIS 552925, ISIS 552937 і ISIS 552939. Одній групі з 10 мишей двічі на тиждень, протягом 4 тижнів, підшкірно вводили PBS. Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і плазму для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

- 30 РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набір затравкових зондів RTS3371. Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з набором затравкових зондів RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Як показано в Таблиці 66, антисмислові олігонуклеотиди призводять до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS
- 35 контрольним зразком. Результати представлені як процентне інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" описує модифікації цукру кожного олігонуклеотида. "k" позначає (S)-cEt модифікацію цукру; число позначає кількість

дезоксинуклеозидів; і напрооти, "d" позначає дезоксинуклеозид; і "e" позначає модифікацію MOE; у разі MOE химерних олігонуклеотидів, колонка "хімія" позначає структуру геп-крила.

Таблиця 66

Процентне інгібування ДНК і РНК HBV у трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	Доза (мг/кг в тиждень)	% інгібування (ДНК)	% інгібування (РНК)
146786	5-10-5 MOE	50	52	57
552922	ekk-10-kke	20	61	50
552923	ek-10-keke	20	89	76
552942	ek-10-keke	20	58	52
552872	ek-10-keke	20	77	46
552925	ek-10-keke	20	89	65
552937	ek-10-keke	20	59	35
552939	ek-10-keke	20	57	19

5 Приклад 20: Ефективність химерних олігонуклеотидів, направлених на HBV, у трансгенних мишей

Використовували мишей з фрагментом гена HBV (Guidotti, L. G. et al., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169). Мишей обробляли ISIS антисмисловими олігонуклеотидами, вибраними з досліджень, описаних вище, і оцінювали їх ефективність у цій моделі. Оцінювали рівні ДНК,

10 РНК і антигена HBV.

Кожній миші з групи 10 мишей двічі на тиждень підшкірно вводили спочатку 50 мг/кг, а потім, двічі на тиждень, протягом наступних 3 тижнів, - 25 мг/кг ISIS 146786 або ISIS 510100. Кожну мишу в контрольній групі з 10 мишей обробляли так само за допомогою ISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCTCTCC, SEQ ID NO: 320; 5-10-5 MOE химерний олігонуклеотид без відомої мішені у мишей) або ISIS 459024 (CGGTCCTTGGAGGATGC, SEQ ID NO: 1351; 3-10-4 MOE химерний олігонуклеотид без відомої мішені у мишей). Мишей убили через 48 годин після останньої дози, і зібрали органи і сироватку для подальшого аналізу.

Аналіз ДНК і РНК

20 РНК екстрагували з печінкової тканини для аналізу ПЦР ДНК HBV у реальному часі, використовуючи набори затравкових зондів RTS3370, RTS3371 або RTS3372 (пряма послідовність ATCCTATCAACACTTCCGAACT, позначена SEQ ID NO: 314; зворотна послідовність CGACGCGGCGATTGAG, позначена SEQ ID NO: 315; послідовність зонда AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG, позначена SEQ ID NO: 316). Рівні ДНК нормалізували до Picogreen. Зразки РНК HBV також аналізували з наборами затравкових зондів RTS3370 і

25 RTS3371 після аналізу ПЦР у реальному часі. Рівні мРНК нормалізували до RIBOGREEN®. Дані представлені в Таблиці 67. Зразки ДНК у сироватці аналізували після випробувального періоду. Дані, виражені відносно рівнів, виміряних у контрольній групі, представлені в Таблиці 68. Як показано в Таблицях 67 і 68, антисмислові олігонуклеотиди призводять до зниження ДНК і РНК HBV у порівнянні з PBS контрольним зразком. Результати представлені як процентне

30 інгібування мРНК або ДНК HBV, у порівнянні з контрольним зразком. Колонка "хімія" позначає структуру геп-крила кожного химерного олігонуклеотида.

Таблиця 67

Процентне інгібування РНК і ДНК HBV у печінці трансгенних мишей

№ ISIS	Хімія	% інгібування ДНК (RTS3370)	% інгібування ДНК (RTS3371)	% інгібування ДНК (RTS3372)	% інгібування РНК (RTS3370)	% інгібування РНК (RTS3371)	% інгібування РНК (RTS3372)
146786	5-10-5 MOE	97	97	95	86	85	89
510100	3-10-4 MOE	95	94	94	56	64	77
141923	5-10-5 MOE	2	0	13	0	7	31
459024	3-10-4 MOE	19	0	8	0	0	0

Таблиця 68

Процентне інгібування ДНК HBV у сироватці трансгенних мишей

№ ISIS	% інгібування (RTS3370)	% інгібування (RTS3371)
146786	98	98
510100	99	98
141923	0	0
459024	0	0

Аналіз антигена HBV

- Антигени HBV у надосадних рідинах виявили за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA). Рівні антигена HBs (HBsAg) виявили імуноферментним твердофазним аналізом компанії Abazyme LLC, штат Массачусетс. Як показано в Таблиці 57, обробка олігонуклеотидами ISIS 146786 або 510100 викликає зниження рівнів HBsAg. Рівні антигена HBe (HBeAg) виявили імуноферментним твердофазним аналізом компанії International Immuno-diagnostics, штат Каліфорнія. Як показано в Таблиці 69, обробка олігонуклеотидами ISIS 146786 або 510100 викликає також зниження рівнів HBeAg.

Таблиця 69

Рівні антигенів HBV (Одиниці Інституту Пауля-Ерліха/мл) у трансгенних мишей

	HBsAg	HBeAg
PBS	40	80
146786	3	15
510100	15	22
141923	32	80
459024	44	51

Приклад 21: Антисмислове інгібування вірусною мРНК HBV у клітинах HepG2 дезокси-, МОЕ і (S)-cEt-химерними олігонуклеотидами

- Додаткові антисмислові олігонуклеотиди були розроблені для направленої дії на вірусну нуклеїнову кислоту HBV, і були випробувані на їх дію на мРНК HBV in vitro. У цей аналіз включили також ISIS 146786, ISIS 505358, ISIS 509932 і ISIS 510100, описані в попередній заявці на патент США № 61/478040, поданій 21 квітня 2011 року; ISIS 552859, описаний у попередній заявці на патент США № 61/596692, поданій 8 лютого 2012 року; ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133 і ISIS 577134, описані в дослідженні, розкритому вище. Культивовані клітини HepG2 при щільності 28 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою Cytofectin 9,375 нМ, 18,75 нМ, 37,50 нМ, 75,00 нМ, 15,00 нМ або 300,00 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділяли з клітин і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3371.

Рівні мРНК HBV скоректували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Результати представлені як процентне інгібування HBV, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.

- Нові розроблені химерні антисмислові олігонуклеотиди в Таблицях нижче були розроблені як дезокси-, МОЕ і (S)-cEt химерні олігонуклеотиди. Дезокси-, МОЕ і (S)-cEt химерні олігонуклеотиди мають 16, 17 або 18 нуклеозидів у довжину, причому нуклеозиди мають або МОЕ цукрову модифікацію, або (S)-cEt цукрову модифікацію, або дезокси- модифікацію. Колонка "хімія" описує модифікації цукру кожного олігонуклеотида. "k" позначає (S)-cEt модифікацію цукру; число позначає кількість дезоксинуклеозидів; і напроти, "d" позначає дезоксинуклеозид; і "e" позначає модифікацію МОЕ. Міжнуклеозидні зв'язки у кожному химерному олігонуклеотиді є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Усі цитозинові залишки в кожному олігонуклеотиді є 5-метилцитозинами.

- "Вірусний цільовий сайт ініціації" позначає 5'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" позначає 3'-основний нуклеотид, на який направлений химерний олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Кожен химерний олігонуклеотид, перерахований у Таблиці 70, направлений на

вірусну послідовність генома, позначену у даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1).

Таблиця 70

Химерні антисмислові олігонуклеотиди, направлені на SEQ ID NO: 1

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	№ ISIS	Мотив	Послідовність	SEQ ID NO
411	427	585163	eeekk-8-eeee	GGCATAGCAGCAGGATG	17
414	430	585164	eeekk-7-kkeee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
414	430	585165	eeek-9-keee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
1577	1593	585170	eeekk-7-kkeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585171	eeek-9-keee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585172	eeekk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585173	ekek-9-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585174	ekekdk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1583	1599	585166	eeekk-7-kkeee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1583	1599	585167	eeek-9-keee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1780	1797	577119	kdkdk-8-eeee	AATTTATGCCTACAGCCT	1379
1780	1796	585168	eeekk-7-kkeee	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1796	585169	eeek-9-keee	ATTTATGCCTACAGCCT	51

Таблиця 71

Залежне від дози інгібування рівнів мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами

№ ISIS	9,375 нМ	18,75 нМ	37,5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ	300,0 нМ
146786	37	37	58	70	81	93
505358	30	26	28	57	74	85
510100	42	30	43	61	77	91
552859	21	30	39	61	79	91
577119	42	43	46	66	74	75
577121	10	15	42	64	82	89
577122	21	30	53	66	78	84
577123	27	29	45	56	78	84
577132	14	21	42	61	80	92
577133	12	14	32	47	62	77
577134	37	39	59	72	86	90
585174	31	28	48	61	80	90

5

Таблиця 72

Залежне від дози інгібування рівнів мРНК HBV химерними антисмисловими олігонуклеотидами

№ ISIS	9,375 нМ	18,75 нМ	37,5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ	300,0 нМ
146786	25	34	57	71	85	92
509932	9	28	59	62	70	74
585163	17	32	52	68	77	81
585164	23	4	29	31	36	56
585165	6	31	42	58	66	82
585166	19	27	35	48	50	63
585167	22	25	50	69	76	88
585168	4	30	44	52	67	76
585169	32	32	42	62	76	80

585170	23	19	39	49	66	75
585171	28	27	42	59	81	88
585172	26	29	30	64	80	91
585173	29	30	41	71	86	88

Приклад 22: Аналіз ефективності одноманітних дезоксиолігонуклеотидів при інгібуванні мРНК HBV у клітинах HepG2

- Додаткові антисмислові олігонуклеотиди були випробувані на їх вплив на мРНК HBV in vitro. У цей аналіз включили також ISIS 5808 і ISIS 9591, описані в US5985662. У цей аналіз включили ISIS 146786 як еталон. Культивовані клітини HepG2 при щільності 28 000 клітин на лунку трансфікували за допомогою LipofectAMINE2000® 18,75 нМ, 37,50 нМ, 75,00 нМ, 150,00 нМ або 300,00 нМ антисмислового олігонуклеотида. Після приблизно 24 годин обробки, РНК виділяли з клітин і вимірювали рівні мРНК HBV кількісною ПЦР у реальному часі. Для виміру рівнів мРНК і ДНК використовували набір вірусних затравкових зондів RTS3371. Рівні мРНК HBV скоректовували відповідно до загального вмісту РНК, за результатами виміру з RIBOGREEN®. Рівні антигена S і антигена Е також вимірювали за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA). Результати представлені як процентне інгібування, у порівнянні з необробленими контрольними клітинами.
- Досліджені антисмислові олігонуклеотиди, ISIS 582699, ISIS 582700 і ISIS 582701, були розроблені відповідно до послідовностей і хімічних структур, описаних у публікації KoR_a and Gerin, Antiviral Research, 1995, Vol. 28, 225-242; відповідні назви олігонуклеотидів у представленому посиланні - S1, C1 і L2c, відповідно. Антисмислові олігонуклеотиди в Таблицях нижче були розроблені як одноманітні дезокси-олігонуклеотиди довжиною 16 або 21 нуклеозид, причому ці нуклеозиди мають дезокси-модифікації. "Вірусний цільовий сайт ініціації" позначає 5'-основний нуклеотид, на який направлений олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. "Вірусний цільовий термінуючий сайт" позначає 3'-основний нуклеотид, на який направлений олігонуклеотид у послідовності вірусного гена. Кожен олігонуклеотид, перерахований у Таблиці 73, направлений на вірусну послідовність генома, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 1 (доступ GENBANK № U95551.1). Результати показують, що дезокси-олігонуклеотиди мають незначний вплив на рівні експресії мРНК HBV, рівні ДНК і рівні антигена HBV.

Таблиця 73

Одноманітні дезокси-олігонуклеотиди, направлені на SEQ ID NO: 1

Вірусний цільовий сайт ініціації	Вірусний цільовий термінуючий сайт	№ ISIS	Послідовність	SEQ ID NO
160	180	582699	GAATCCTGATGTGATGTTCTC	1378
1884	1899	582701	CCAAAGCCACCCAAGG	1380
1910	1930	582700	CAAATTCTTTATAAGGGTCGA	1381

Таблиця 74

Залежне від дози інгібування рівнів мРНК HBV після обробки олігонуклеотидами

№ ISIS	18,75 нМ	37,5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ	300,0 нМ
5808	38	23	29	40	54
9591	35	20	32	26	40
146786	11	5	45	66	92
582699	32	28	27	39	52
582700	18	12	20	16	23
582701	4	0	0	3	13

Таблиця 75

Залежне від дози інгібування рівнів ДНК HBV у клітинах HepG2
після обробки олігонуклеотидами

№ ISIS	18,75 нМ	37,5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ
5808	20	17	0	0
9591	0	0	0	0
146786	32	50	77	83
582699	0	44	0	17
582700	0	0	0	0
582701	0	0	0	0

Таблиця 76

Рівні антигена S HBV після обробки олігонуклеотидами (довільні одиниці)

№ ISIS	18,75 нМ	37,5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ
5808	9254	8228	4168	2540
9591	10924	8683	9334	12142
146786	12501	7265	3408	1017
582699	9340	9325	7589	4712
582700	9697	8350	11168	10703
582701	15283	18209	14632	15299

Таблиця 77

Рівні антигена E HBV після обробки олігонуклеотидами (довільні одиниці)

ISIS No	18,75 нМ	37,5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ
5808	8075	8587	5036	3286
9591	9242	8093	8257	6944
146786	8532	4034	2301	449
582699	7815	7191	7026	5278
582700	8690	9304	7941	6315
582701	8847	8257	8211	6276

5

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Ізіс Фармасьютікелз, Інк.

Ерік Е. Суейз Сьюзан М. Фрайер

10

Майкл Л. МакКалєб

<120> МОДУЛЮВАННЯ ЕКСПРЕСІЇ ВІРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

15

<130> BIOL0175WO

<150> 61/478,040

20

<151> 2011-04-21

<150> 61/478,038
 5 <151> 2011-04-21
 <150> 61/596,690
 10 <151> 2012-02-08
 <150> 61/596,692
 15 <151> 2012-02-08
 <160> 1381
 20 <170> FastSEQ для Windows версії 4.0
 <210> 1
 25 <211> 3182
 <212> ДНК
 <213> Вірус гепатита В
 30 <400> 1
 aattccacaa ccttcacca aactctgcaa gatcccagag tgagaggcct gtatttcct 60
 gctgggtggct ccagttcagg agcagtaaac cctgttcga ctactgcctc tcccttatcg 120
 35 tcaatcttct cgaggattgg ggaccctgcg ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc 180
 ctaggacccc ttctcgtgtt acaggcgggg ttttcttgt tgacaagaat cctcacaata 240
 ccgcagagtc tagactcgtg gtggacttct ctcaatttc tagggggaac taccgtgtgt 300
 cttggccaaa attcgagtc cccaacctcc aatcactcac caacctcctg tctccaact 360
 tgtcctggtt atcgctggat gtgtctgcgg cgttttatca tcttctctt catcctgctg 420
 40 ctatgcctca tcttctgtt ggttctctg gactatcaag gtatgtgcc cgtttgcct 480
 ctaattccag gatcctcaac caccagcacg ggaccatgcc gaacctgcat gactactgct 540
 caaggaacct ctatgtatcc ctctgttgc tgtaccaaac cttcgacgg aaattgcacc 600
 tgtattccca tcccatcatc ctgggcttc ggaaaattcc tatgggagtg ggctcagcc 660
 cgtttctct ggctcagttt actagtcca ttgttcagt ggttcgtagg gcttcccc 720
 45 actgtttggc ttacagttat atggatgatg tggattggg ggccaagtct gtacagcatc 780
 ttgagtcctt ttaccgct gttaccaatt ttctttgtc ttgggtata catttaaacc 840
 ctaacaaaac aaagagatgg ggttactctc tgaatttat gggttatgtc attggaagt 900

atgggtcctt gccacaagaa cacatcatac aaaaaatcaa agaattgttt agaaaacttc 960
 ctattaacag gcctattgat tggaaagtat gtcaacgaat tgtgggtcct ttgggttttg 1020
 ctgccccatt tacacaatgt gggtatcctg cgtaaatgcc ctgtatgca tgtattcaat 1080
 ctaagcaggc ttactttc tcgccaactt acaaggcctt tctgtgtaaa caatacctga 1140
 5 acctttaccc cgtgccccg caacggccag gtctgtgcca agtggttgct gacgcaacc 1200
 ccactggctg gggcttggtc atgggccatc agcgcgtgcg tggaaacctt tcggctctc 1260
 tgccgatcca tactcggaac ctctagccg ctgttttg tcgcagcagg tctggagcaa 1320
 acattatcgg gactgataac tctgtgtcc tctccgcaa atatacatg tatccatggc 1380
 tgctaggctg tgctgccaac tggatcctg gcgggacgtc cttgtttac gtccgctcg 1440
 10 cgctgaatcc tgcggacgac cttctcggg gtgcgttggg actctctctg ccccttctc 1500
 gtctgccgtt ccgaccgacc acggggcgca cctctctta cgcggactcc ccgtctgtc 1560
 cttctcatct gccggaccgt gtgcactcg cttcacctc gcacgtcgca tggagaccac 1620
 cgtaacgcc caccgaatgt tgcccaaggt cttacataag aggactctg gactctctg 1680
 aatgtcaacg accgacctg aggcatactt caaagactgt ttgttaaag actgggagga 1740
 15 gttgggggag gagattagat taaaggctt tgtactagga ggctgtaggc ataaattgt 1800
 ctgcgcacca gcaccatgca acttttcac ctctgcctaa tcactcttg tcatgtcct 1860
 actgttaag cctcaagct gtgccttggg tggcttggg gcatggacat cgaccctat 1920
 aaagaattg gagctactg ggagttactc tcgttttg cttctgact ctttcttca 1980
 gtacgagatc tttagatac cgctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctctgag 2040
 20 cattgtcac ctcaccatac tgcactcagg caagcaattc ttgtctggg ggaactaat 2100
 actctagcta cctgggtggg tgtaattg gaagatccag catctagaga cctagtagt 2160
 agttatgca acactaatat gggcctaaag ttcaggcaac tctgtggtt tcacattct 2220
 tgtctcactt ttgaagaga aaccgtata gattattgg tgtcttcgg agtgtggatt 2280
 cgcactctc cagcttag accaccaa gcccctatcc tatcaacact tccggaaact 2340
 25 actgttgta gacgacgagg caggccccct agaagaagaa ctccctcgc tcgcagacga 2400
 aggtctcaat cgccgcgtc cagaagatc caatctcggg aacctcaatg ttagtattc 2460
 ttggactcat aagggtggga actttactg tcttattct tctactgtac ctgtcttaa 2520
 tcctcattg aaaacaccat ctttcttaa tacaattta caccaagaca ttatcaaaaa 2580
 atgtgaacag ttgtaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat 2640
 30 gcctgctagg tttatccaa aggttacaa atattacca ttggataagg gtattaaacc 2700
 ttattacca gaacatctag ttaatcatta ctccaaact agacactatt tacacactc 2760
 atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgcctcat ttgtgggtc 2820

accatattct tgggaacaag atctacagca tggggcagaa tcttccacc agcaatcctc 2880
 tgggattctt tcccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaaattccag 2940
 attgggactt caatcccaac aaggacacct ggccagacgc caacaaggta ggagctggag 3000
 cattcgggct gggtttcacc ccaccgcacg gaggcctttt ggggtggagc cctcaggctc 3060
 5 agggcatact acaaacttg ccagcaaatc cgcctcctgc ctccaccaat cgccagacag 3120
 gaaggcagcc taccgctg tctccacctt tgagaaacac tcctcctcag gccatgcagt 3180
 gg 3182

- 10 <210> 2
 <211> 19
 <212> ДНК
 15 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Затравка
 <400> 2
 cttggtcatg ggccatcag 19
 <210> 3
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Затравка
 <400> 3
 cggctaggag ttccgcagta 20
 <210> 4
 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 20 <220>
 <223> Зонд

<400> 4

tgcggtggaac ctttcggct cc 22

<210> 5

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 5

ccacgagtct agactct 17

<210> 6

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 6

gtccaccacg agtctag 17

<210> 7

<211> 17

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 7 agtccaccac gagtcta	17
15	<210> 8	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 8	
30	aagtccacca cgagtct	17
	<210> 9	
35	<211> 17	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 9 gaagtccacc acgagtc	17
50	<210> 10	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 10	
	agaagtccac cacgagt	17
10	<210> 11	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 11	
25	gagaagtcca ccacgag	17
	<210> 12	
30	<211> 17	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 12	
	agagaagtcc accacga	17
45	<210> 13	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 13	

	gagagaagtc caccacg	17
5	<210> 14	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 14	
20	tgagagaagt ccaccac	17
	<210> 15	
	<211> 17	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 15	
	tgataaaacg ccgсacа	17
40	<210> 16	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 16	
55	atgataaaac gccgcag	17
	<210> 17	

	<211> 17	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 17	
	ggcatagcag caggatg	17
15	<210> 18	
	<211> 17	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 18	
	aggcatagca gcaggat	17
35	<210> 19	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 19	
50	gaggcatagc agcagga	17
	<210> 20	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 20	
	agatgaggca tagcagcagg	20
	<210> 21	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 21	
	tgaggcatag cagcagg	17
	<210> 22	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 22	
	aagatgaggc atagcagcag	20
	<210> 23	
5	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 23	
	atgaggcata gcagcag	17
20	<210> 24	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 24	
15	gaagatgagg catagcagca	20
	<210> 25	
20	<211> 17	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 25	
	gatgagggcat agcagca	17
	<210> 26	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 26	
	agaagatgag gcatagcagc	20
	<210> 27	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 27	
	agatgaggca tagcagc	17
	<210> 28	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 28	
	aagaagatga ggcatagcag	20
	<210> 29	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 29	
	aagatgaggc atagcag	17
	<210> 30	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 30	
	gaagatgagg catagca	17
5	<210> 31	
	<211> 17	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 31	
	agaagatgag gcatagc	17
15	<210> 32	
	<211> 17	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 32	
	aagaagatga ggcatag	17
35	<210> 33	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 33	
	acgggcaaca taccttg	17
	<210> 34	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 34	
	ctgaggccca ctcccatagg	20
	<210> 35	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 35	
	agggccactc ccatagg	17
	<210> 36	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 36	
15	gaggccact cccatag	17
	<210> 37	
	<211> 17	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 37	
	tgaggccac tcccata	17
35	<210> 38	

	<211> 17	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 38	
	ctgaggccca ctcccat	17
	<210> 39	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 39	
	cgaaccactg aacaatggc	20
	<210> 40	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 40	
	accactgaac aaatggc	17
	<210> 41	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 41	

	аассactgaa caaatgg	17
5	<210> 42 <211> 17 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 42	
20	гаассactga асаaatg	17
25	<210> 43 <211> 17 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 43	
40	сгаассactg аасаaat <210> 44	17
45	<211> 17 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 44 accacatcat ccatata	17
	<210> 45	

	<211> 17	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 45	
15	tcagcaaac cttggca	17
	<210> 46	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30		
	<400> 46	
	aatttatgcc tacagcctcc	20
	<210> 47	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 47	
	ttatgcctac agcctcc	17
	<210> 48	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 48

caatttatgc ctacagcctc 20

<210> 49

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 49

tttatgccta cagcctc 17

<210> 50

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 50

ccaatttatg cctacagcct 20

<210> 51

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 51

atttatgcct acagcct 17

<210> 52

<211> 20

<212> ДНК

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 52	
	accaatttat gcctacagcc	20
	<210> 53	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 53	
	aatttatgcc tacagcc	17
	<210> 54	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 54 caatttatgc ctacagc	17
	<210> 55	
10	<211> 17	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 55	
25	ccaatttatg cctacag	17

	<210> 56	
	<211> 17	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 56	
	accaatttat gcctaca	17
20	<210> 57	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 57	
35	aggcagaggt gaaaaaag	17
	<210> 58	
40	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 58	
	taggcagagg tgaaaaa	17
55	<210> 59	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 59	
	gcacagcttg gaggcttga	20
	<210> 60	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 60	
	cagcttgag gcttga	17
	<210> 61	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 61	
	ggcacagctt ggaggcttga	20
	<210> 62	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 62	

acagcttgga ggcttga 17

<210> 63

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 63

aggcacagct tggaggcttg 20

<210> 64

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 64

cacagcttgg aggcttg 17

<210> 65

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 65

aaggcacagc ttggaggctt 20

<210> 66

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 66

gcacagcttg gaggctt 17

<210> 67

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 67

caaggcacag ctggaggct 20

<210> 68

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 68

ggcacagctt ggaggct 17

<210> 69

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 69

ссаaggсаса gcttgaggс 20

<210> 70

<211> 17

<212> ДНК

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 70	
	aggcacagct tggaggc	17
10	<210> 71	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 71	
25	aaggcacagc ttggagg	17
	<210> 72	
30	<211> 17	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 72	
45	caaggcacag cttggag	17
	<210> 73	
	<211> 17	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

5	<400> 73 ссаaggсаса gcttgga	17
	<210> 74	
10	<211> 17 <212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 74 gctccaaatt cttata	17
25	<210> 75 <211> 20	
30	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 75 tctgсgaggс gagggagttc	20
	<210> 76 <211> 17	
	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 76 гсgaggсgag ggagttc	17
	<210> 77	

	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 77	
	tgcgaggcga gggagtt	17
	<210> 78	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 78	
10	ctgcgaggcg agggagt	17
	<210> 79	
15	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 79	
	tctgcgaggc gagggag	17
30	<210> 80	
	<211> 17	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 80	
	ttccaagaa tatggtg	17
	<210> 81	
10	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20		
	<400> 81	
	gtccaaga atatggt	17
25		
	<210> 82	
	<211> 17	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 82	
	tgtccaag aatatgg	17
45	<210> 83	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 83	
	gaactggagc caccagcagg	20

	<210> 84	
5	<211> 14	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 84	
20	gagccaccag cagg	14
	<210> 85	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 85	
40	cctgaactgg agccaccagc	20
	<210> 86	
45	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 86	
	gaactggagc caccag	16
	<210> 87	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 87	
15	aaaaaacccg cctgtaacac	20
	<210> 88	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 88	
	aagaaaaacc ccgcctgtaa	20
	<210> 89	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 89	
	gtcaacaaga aaaaccccg	20
	<210> 90	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 90	
	gtattgtgag gatt	14
	<210> 91	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 91	
	ggtattgtga ggat	14
10	<210> 92	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 92	
25	caccacgagt ctagactctg	20
	<210> 93	
30	<211> 16	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 93	
45	cacgagtcta gactct	16

5	<210> 94	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 94	
	cgagtctaga ctct	14
20	<210> 95	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 95	
	ccacgagtct agactc	16
40	<210> 96	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 96	
	gtccaccacg agtctagact	20
	<210> 97	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 97	
	gaagtcacc acgagtctag	20
	<210> 98	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 98	
	tccaccacga gtctag	16
	<210> 99	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 99	
	agaagtcacc cacgagtcta	20
10	<210> 100	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 100	
25		

	gtccaccacg agtcta	16
5	<210> 101 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 101	
20	gagaagtcca ccacgagtct <210> 102	20
	<211> 16	
25	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 102 agtccaccac gagtct	16
40	<210> 103 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 103	
55	agagaagtcc accacgagtc	20
	<210> 104	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 104		
	aagtccacca cgagtc	16	
15	<210> 105		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
20	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 105		
30	gagagaagtc caccacgagt	20	
	<210> 106		
35	<211> 16		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 106		
50	gaagtccacc acgagt	16	
	<210> 107		
55	<211> 14		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 107	
	agtccaccac gagt	14
10	<210> 108	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 108	
	tgagagaagt ccaccacgag	20
30	<210> 109	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 109	
	agaagtccac cacgag	16
	<210> 110	
50	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 110 aagtccacca cgag	14
5	<210> 111 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 111 ttgagagaag tccaccacga	20
25	<210> 112 <211> 16 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 112 gagaagtcca ccacga	16
	<210> 113 <211> 14 <212> ДНК <213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 113 gaagtccacc acga	14
	<210> 114	

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 114

agaagtccac cacg 14

<210> 115

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 115

gagagaagtc caccac 16

<210> 116

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 116

gagaagtcca ccac 14

<210> 117

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 117

	tgagagaagt ccacca	16
	<210> 118	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 118	
	agagaagtcc асса	14
	<210> 119	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 119	
	gagagaagtc сасс	14
	<210> 120	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 120	
	tgagagaagt ccac	14
10	<210> 121	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 121	
	agaaaattga gagaagtcca	20
10	<210> 122	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 122	
25	cctagaaaat tgagagaagt	20
	<210> 123	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 123	
	atattggcca agacacacgg	20
45	<210> 124	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 124	
	cgaattttgg csaagacasa	20
5	<210> 125	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 125	
20	ggactgcga tttggcсаа	20
	<210> 126	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 126	
	tccagcgata accaggасаа	20
40	<210> 127	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 127	
	gacacatcca gcgataacca	20

	<210> 128	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 128	
	gcagacacat ccagcgataa	20
	<210> 129	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 129	
	gataaaacgc cgcaga	16
	<210> 130	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 130	
	taaaacgscg saga	14
10	<210> 131	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 131 ataaaacgcc gcag	14
5	<210> 132 <211> 16	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 132 atgataaaac gccgca	16
25	<210> 133 <211> 14 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 133 gataaaacgc cgca	14
40	<210> 134 <211> 14	
45	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 134 tgataaaacg ccgc	14

	<210> 135	
	<211> 14	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 135	
	atgataaaac gccg	14
20	<210> 136	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 136	
	tgaggcatag cagcaggatg	20
	<210> 137	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 137	
	gcatagcagc aggatg	16
	<210> 138	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 138

atagcagcag gatg 14

<210> 139

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 139

atgaggcata gcagcaggat 20

<210> 140

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 140

ggcatagcag caggat 16

<210> 141

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

5 <400> 141
catagcagca ggat 14

10 <210> 142

<211> 20

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 142	
	gatgaggcat agcagcagga	20
15	<210> 143	
	<211> 16	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 143	
	aggcatagca gcagga	16
35	<210> 144	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 144	
50	gcatagcagc agga	14
	<210> 145	
	<211> 16	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 145	
10	gaggcatagc agcagg	16
	<210> 146	
15	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 146	
	ggcatagcag cagg	14
	<210> 147	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 147	
	tgaggcatag cagcag	16
	<210> 148	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 148	
	aggcatagca gcag	14

<210> 149

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 149

atgaggcata gcagca 16

<210> 150

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 150

gaggcatagc agca 14

<210> 151

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 151

gatgaggcat agcagc 16

<210> 152

<211> 14

<212> ДНК

5

<213> Штучна послідовність

<220>

10

<223> Синтетичний олігонуклеотид

5	<400> 152 tgaggcatag cagc	14
	<210> 153	
10	<211> 16 <212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 153 agatgaggca tagcag	16
25	<210> 154 <211> 14	
30	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 154 atgaggcata gcag	14
	<210> 155 <211> 16 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 155 aagatgaggc atagca	16
	<210> 156	

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 156

gatgaggcat agca 14

<210> 157

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 157

gaagatgagg catagc 16

<210> 158

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 158

agatgaggca tagc 14

<210> 159

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 159

agaagatgag gcatag 16

<210> 160

<211> 14

5 <212> ДНК

<213> Штучна послідовність

10 <220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

15 <400> 160

aagatgaggc atag 14

<210> 161

20

<211> 16

<212> ДНК

25 <213> Штучна послідовність

<220>

30 <223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 161

35 aagaagatga ggcata 16

	<210> 162	
	<211> 14	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 162	
15	gaagatgagg cata	14
	<210> 163	
	<211> 14	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 163	
	agaagatgag gcat	14
35	<210> 164	
	<211> 14	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 164	
	aagaagatga ggca	14
55	<210> 165	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 165	
	acgggcaaca tacctgata	20
	<210> 166	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 166	
	сааасgggca acataccttg	20
	<210> 167	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 167	
5	cgggcaacat accttg	16
	<210> 168	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 168	
	acgggcaaca tacctt	16

	<210> 169	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 169	
	gggсаacata cctt	14
	<210> 170	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 170 cgggсаасat acct	14
	<210> 171	
10	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 171	
25	асgggсааса tacc	14
	<210> 172	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35		

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5		
	<400> 172	
	agaggасааа сgggсаасат	20
10		
	<210> 173	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15		
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 173	
25	атtagaggас ааасgggсаа	20
	<210> 174	
30		
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40		
	<400> 174	
	cctggaatta gaggасааас	20
45		
	<210> 175	
	<211> 20	
50		
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 175	
	gatcctggaa ttagaggaca	20
	<210> 176	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 176	
	ggccsactcc catagg	16
	<210> 177	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 177	
	gaggccsact cccata	16
	<210> 178	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 178	
10	tgaggccsac tcccat	16
	<210> 179	
15	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 179	
10	ctgaggccca ctccca	16
	<210> 180	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 180	
30	ggcactagta aactgagcca	20
	<210> 181	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 181	
	ctagtaaact gagcca	16
	<210> 182	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 182	

	agtaaactga gcc	14
	<210> 183	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 183	
	tagtaaactg agcc	14
5	<210> 184	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 184	
20	ctagtaaact gagc	14
	<210> 185	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 185	
40	aatggcacta gtaaactgag	20
	<210> 186	
45	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 186	
	tgaacaaatg gcactagtaa	20
	<210> 187	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 187	
	cactgaacaa atggcactag	20
	<210> 188	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 188	
5	ccactgaaca aatggc	16
	<210> 189	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 189	
	acgaaccact gaacaaatgg	20

	<210> 190	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 190	
	ассactgaac aaatgg	16
	<210> 191	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 191	
	аассactгаа сааатg	16
5	<210> 192	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 192	
20	гаассactга асааат	16
	<210> 193	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 193	
	cctacgaacc actgaacaaa	20
10	<210> 194	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 194	
	cgaaccactg aacaaa	16
	<210> 195	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 195	
	aaccactgaa saaa	14
	<210> 196	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 196	
	gaaccactga acaa	14
	<210> 197	
20	<211> 14	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 197 сгаассactg ааса	14
15	<210> 198	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 198 гаааgссста сгаассactg	20
35	<210> 199	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 199 ссacatcatc catata	16
	<210> 200	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 200	
	acatcatcca tata	14
	<210> 201	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 201	
	accacatcat ccatat	16
	<210> 202	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 202	
	cacatcatcc atat	14
15	<210> 203	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 203	
30	ccacatcatc cata	14

	<210> 204	
	<211> 14	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 204 accacatcat ccat	14
20	<210> 205	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 205	
35	tgtacagact tggcccccса	20
40	<210> 206	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 206	
55	agggtttaаа tgtataccca	20
	<210> 207	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 207	
	gсааасactt ggcacagacc	20
	<210> 208	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 208	
	сacсааасac ttggca	16
	<210> 209	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 209	
	tcagсаааса cttggc	16
	<210> 210	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 210	
	ccgcagtatg gatcggcaga	20

	<210> 211	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 211	
	gcagtatgga tcggca	16
	<210> 212	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 212	
	gtccgcagc atggatcggc	20
5	<210> 213	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 213	
20	ctaggagttc cgcagtatgg	20
	<210> 214	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 214	
	cggctaggag ttccgcagta	20
10	<210> 215	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 215	
	aacaagcggc taggagttcc	20
25	<210> 216	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 216	
	саааасаагс ggctaggagt	20
45	<210> 217	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 217	
	gagcaaaaaca agcggctagg	20
5	<210> 218	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 218	
20	tgcgagcaaa acaagcggct	20
	<210> 219	
	<211> 14	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 219	
	acaaaggacg tccc	14
40	<210> 220	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 220	
55	gaggtgcgcc ccgtggtcgg	20
	<210> 221	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 221	
15	agagaggtgc gccccgtggt	20
	<210> 222	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 222	
	taaagagagg tgcgccccgt	20
35	<210> 223	
	<211> 14	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 223	
50	aaggcacaga cggg	14
	<210> 224	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 224	
10	gtgaagcgaa gtgcacacgg	20
	<210> 225	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 225	
30	gaggtgaagc gaagtgcaca <210> 226	20
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 226 gcagaggtga agcgaagtgc	20
	<210> 227	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 227	
5	cgtgcagagg tgaagcgaag	20
	<210> 228	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 228	
	agtccaagag tcctcttatg	20
25	<210> 229	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 229	
40	cagtctttga agta	14
	<210> 230	
45	<211> 16	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 230	

	tatgcctaca gcctcc	16
5	<210> 231	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 231	
	ttatgcctac agcctc	16
20	<210> 232	
	<211> 16	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 232	
	tttatgccta cagcct	16
40	<210> 233	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 233	
55	atttatgcct acagcc	16
	<210> 234	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 234	
15	aatttatgcc tacagc	16
	<210> 235	
20	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 235	
	caatttatgc ctacag	16
35	<210> 236	
	<211> 16	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 236	
50	ccaatttatg cctaca	16
	<210> 237	
55	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 237	
10	accaatttat gcctac	16
	<210> 238	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 238	
30	aaagttgcat ggtgctggtg	20
	<210> 239	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 239	
	gaaaaagttg catggtgctg	20
	<210> 240	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 240	
5	ggtgaaaaag ttgcatggtg	20
	<210> 241	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 241 agaggtgaaa aagttgcatg	20
25	<210> 242	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 242	
40	ggcagaggtg aaaaagttgc	20
	<210> 243	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 243	

	ttaggcagag gtgaaaaagt	20
5	<210> 244 <211> 16 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 244 ggcagaggtg aaaaaag	16
20	<210> 245 <211> 16 <212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 245 aggcagaggt gaaaaa	16
35	<210> 246 <211> 20 <212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 246 tgattaggca gaggtgaaaa	20
50	<210> 247 <211> 16	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 247	
	taggcagagg tgaaaa	16
	<210> 248	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 248	
	taggcagagg tgaa	14
	<210> 249	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 249	
	agatgattag gcagaggtga	20
5	<210> 250	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 250	
20		

	agcttgagg ctgaacagt	20
5	<210> 251 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 251	
20	cacagcttg aggctgaac	20
25	<210> 252 <211> 16 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 252 agcttgagg ctgaa	16
	<210> 253 <211> 14 <212> ДНК <213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 253 cttgaggct tga	14
	<210> 254 <211> 16 <212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 254	
	cagcttggag gcttga	16
	<210> 255	
	<211> 14	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 255	
	gcttggaggc ttga	14
	<210> 256	
20	<211> 16	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 256	
35	acagcttgga ggcttg	16
	<210> 257	
40	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

<400> 257

agcttgagg ctg 14

<210> 258

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 258

cacagcttg aggctt 16

<210> 259

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 259

cagcttgag gctt 14

<210> 260

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 260

gcacagcttg gaggct 16

<210> 261

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 261

acagcttgga ggct 14

<210> 262

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 262

ggcacagctt ggaggc 16

<210> 263

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 263

cacagcttgg aggc 14

<210> 264

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 264

aggcacagct tggagg 16

<210> 265

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 265

gcacagcttg gagg 14

<210> 266

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 266

aaggcacagc ttggag 16

<210> 267

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 267

ggcacagctt ggag 14

<210> 268

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 268

	сacccaaggc acagcttgga	20
	<210> 269	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 269	
	саaggсacag cttgga	16
	<210> 270	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 270	
	aggсacagct tgga	14
5	<210> 271	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 271	
20	ссаaggсаса gcttgg	16
	<210> 272	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 272	
10	agccacccaaggcacagctt	20
	<210> 273	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 273 caaacccaccc caagccacag	20
	<210> 274	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 274	
45	cccaaaccc acccaaggca	20
	<210> 275	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 275	
5	atgccccaaa gccaccsaag <210> 276	20
	<211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 276 tccatgcccc aaagccacc	20
	<210> 277	
25	<211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 277 atgtccatgc cccaaagcca	20
	<210> 278	
45	<211> 16 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 278 ctccaaattc ttata	16
	<210> 279	

	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 279	
	ccaaattctt tata	14
	<210> 280	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 280	
	gctccaaatt ctttat	16
	<210> 281	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 281 tccaaattct ttat	14
	<210> 282	
15	<211> 14	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 282	
5	ctccaaattc ttt	14
	<210> 283	
10	<211> 14	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 283	
25	gctccaaatt cttt	14
	<210> 284	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 284	
40	ggaagaagt caagaagca	20
	<210> 285	
45	<211> 16	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 285	
	gtgcgaatcc aactc	16

	<210> 286	
5	<211> 14	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 286	
	gcgaatccac actc	14
20	<210> 287	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 287	
35	tgcgaaatcca cact	14
40	<210> 288	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 288	
55	gtgcgaatcc acac	14
	<210> 289	

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 289

gagggagttc ttctctagg 20

<210> 290

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 290

cgaggcgagg gagttc 16

<210> 291

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 291

aggcgaggga gtgc 14

<210> 292

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 292

gcgagggcgag ggagtt 16

<210> 293

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 293

gagggcgaggg agtt 14

<210> 294

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 294

tgcgagggcga gggagt 16

<210> 295

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 295

cgagggcgagg gagt 14

<210> 296

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 296	
	ctgcgaggcg agggag	16
	<210> 297	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 297	
15	gsgaggsag gga	14
	<210> 298	
	<211> 16	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 298	
	tctgagggc gagga	16
35	<210> 299	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 299	
50	ccgagattga gatcttctgc	20

	<210> 300		
	<211> 20		
5	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
10	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
15	<400> 300		
	cccaccttat gagtccaagg	20	
20	<210> 301		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
25	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 301		
35	tgttccaag aatatggtga	20	
	<210> 302		
40	<211> 16		
	<212> ДНК		
45	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
50	<400> 302		
	tccaagaat atggtg	16	
55	<210> 303		
	<211> 16		
	<212> ДНК		

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 303	
	ttccaagaa tatggt	16
15	<210> 304	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 304	
30	gttccaaga atatgg	16
	<210> 305	
	<211> 16	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 305	
	tgtccaag aatatg	16
50	<210> 306	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 306	
	ttgtcccaa gaatat	16
10	<210> 307	
	<211> 14	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 307	
	tgttcccaag aata	14
25	<210> 308	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 308	
	gaaagaatcc sagaggattg	20
45	<210> 309	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 309	

	actgcatggc ctgaggatga	20
5	<210> 310	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 310	
	ссactgcatg gcctgaggat	20
	<210> 311	
	<211> 19	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 311	
	ссааacccttc ggacggaаа	19
	<210> 312	
	<211> 19	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 312	
	tgaggccac tccatagg	19
	<210> 313	
	<211> 26	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Probe	
	<400> 313	
	cccatcatcc tgggctttcg gaaaat	26
	<210> 314	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 314	
	atcctatcaa cacttccgga aact	24
	<210> 315	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Primer	
5	<400> 315 cgacgcggcg attgag	16
	<210> 316	
10	<211> 24	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Probe	
	<400> 316	
25	aagaactccc tcgcctcgca gacg	24

	<210> 317	
	<211> 21	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Primer	
15	<400> 317	
	ccgacctga ggcatacttc a	21
20	<210> 318	
	<211> 27	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Primer	
	<400> 318	
	aatttatgcc tacagcctcc tagtaca	27
	<210> 319	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Probe	
	<400> 319	
	ttaaagactg ggaggagttg	20
	<210> 320	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 320	
	ccttcctga aggtcctcc	20
5	<210> 321	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 321	
20	tggtgaaagg ttgtggaatt	20
	<210> 322	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 322	
40	gtttggtgaa aggttggtga	20
	<210> 323	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 323	
	agagtttggt gaaaggttgt	20

	<210> 324	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 324	
20	tcagagttt ggtgaaaggt	20
	<210> 325	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 325	
40	tcttcagag ttggtgaaa	20
	<210> 326	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 326	
	ggatcttgca gaggttggtg	20
	<210> 327	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 327	
15	ctgggatctt gcagagtttg	20
	<210> 328	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 328 actctgggat ctgcagagt	20
	<210> 329	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 329	
50	ctcactctgg gatcttgacg	20
	<210> 330	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 330	
10	cctctcactc tgggatcttg	20
	<210> 331	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 331 aggcctctca ctctgggatc	20
	<210> 332	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 332	
45	tacaggcctc tcactctggg	20
	<210> 333	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 333	
5	aaatacaggc ctctcactct <210> 334	20
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 334 gggaaataca ggcctctcac	20
	<210> 335	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 335	
40	gcagggaat acaggcctct	20
	<210> 336	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 336 ccagcaggga aatacaggcc	20
	<210> 337	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 337	
15	ссассасгасг ggaaatacag	20
	<210> 338	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 338	
35	gagccaccag cagggaaata	20
	<210> 339	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 339	
	ctggagccac cagcagggaa	20
55	<210> 340	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 340	
	actggagcca ccagcagggg	20
15	<210> 341	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 341	
30	aactggagcc accagcaggg	20
	<210> 342	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 342	
	tgaactggag ccaccagcag	20
50	<210> 343	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 343	
	ctgaactgga gccaccagca	20
10	<210> 344	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 344	
	tcctgaactg gagccaccag	20
25		
	<210> 345	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 345	
	ctcctgaact ggagccacca	20
45		
	<210> 346	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 346	
	tgctcctgaa ctggagccac	20
5	<210> 347	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 347	
20	tactgctcct gaactggagc	20
	<210> 348	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 348	
	gtttactgct cctgaactgg	20
40	<210> 349	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 349	
	agggtttact gctcctgaac	20

	<210> 350	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 350	
	aacagggttt actgctcctg	20
20	<210> 351	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 351	
35	cggaacaggg ttactgctc	20
	<210> 352	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 352	
	agtcggaaca gggtttactg	20
55	<210> 353	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 353	
	agtagtcgga acagggttta	20
15	<210> 354	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 354	
30	ggcagtagtc ggaacagggt	20
	<210> 355	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 355	
	agaggcagta gtcggaacag	20
50	<210> 356	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 356	
	gggagaggca gtagtcggaa	20
10	<210> 357	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 357	
25	taagggagag gcagtagtcg	20
	<210> 358	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 358	
	cgataaggga gaggcagtag	20
45	<210> 359	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 359	
	tgacgataag ggagaggcag	20
5	<210> 360	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 360	
20	gattgacgat aaggagagg	20
	<210> 361	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 361	
	gaagattgac gataaggag	20
40	<210> 362	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 362	
	cgagaagatt gacgataagg	20
	<210> 363	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 363	
15	cctcgagaag attgacgata	20
	<210> 364	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 364	
	aatcctcgag aagattgacg	20
35	<210> 365	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 365	
50	cccaatcctc gagaagattg	20
	<210> 366	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 366	
10	gtccccaatc ctcgagaaga	20
	<210> 367	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 367	
	agggtcccca atcctcgaga	20
30	<210> 368	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 368	
	cgcagggtcc ccaatcctcg	20
	<210> 369	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 369	
5	cagcgagg tccccaatcc	20
	<210> 370	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 370	
25	gttcagcgca gggccccaa	20
	<210> 371	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 371	20
	catgttcagc gcagggtccc	
	<210> 372	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 372	
	ctccatgttc agcgagggt	20

	<210> 373	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 373	
	gttctccatg ttcagcgcag	20
20	<210> 374	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 374	
35	gatgttctcc atgttcagcg	20
40	<210> 375	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 375	
55	tgtgatgttc tccatgttca	20
	<210> 376	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 376		
	tcctgatgtg atgttctcca	20	
15	<210> 377		
	<211> 20		
20	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
25	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
30	<400> 377		
	gaatcctgat gtgatgttct	20	
35	<210> 378		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 378		
50	taggaatcct gatgtgatgt	20	
	<210> 379		
55	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 379	
10	tcctaggaat cctgatgtga	20
	<210> 380	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 380	
30	gggtcctagg aatcctgatg	20
	<210> 381	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 381 cgcctgtaac acgagaagg	20
	<210> 382	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 382	
5	ccccgcctgt aacacgagaa	20
	<210> 383	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 383	
25	aaaccccgcc tgtaacacga	20
	<210> 384	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 384	
	aaaaccccgsc ctgtaacacg	20
	<210> 385	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 385	

	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
5	<400> 392 tcttgtcaac aagaaaaacc	20	
10	<210> 393 <211> 20 <212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
20	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид		
25	<400> 393 gattctgtc aacaagaaaa	20	
30	<210> 394 <211> 20 <212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
40	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 394 gaggattctt gtcaacaaga	20	
45	<210> 395 <211> 20 <212> ДНК		
50	<213> Штучна послідовність		
55	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 395		

	tgtgaggatt cttgtcaaca	20
5	<210> 396	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 396	
20	tattgtgagg attctgtca	20
	<210> 397	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 397	
	cggtattgtg aggattcttg	20
40	<210> 398	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 398	
	ctgcggtatt gtgaggattc	20

	<210> 399	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 399	
	actctgcggt attgtgagga	20
	<210> 400	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 400	
	tagactctgc ggtattgtga	20
35	<210> 401	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 401	
	gtctagactc tgcggtattg	20
55	<210> 402	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 402 cgagtctaga ctctgcgta	20
	<210> 403	
15	<211> 20 <212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 403 ccacgagtct agactctgcg	20
30	<210> 404 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 404 accacgagtc tagactctgc	20
50	<210> 405 <211> 20 <212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність <220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 405 ссассасgag tctagactct	20
10	<210> 406 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 406	
25	tссассасga gtctagactc	20
30	<210> 407 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 407 agtссассас gagtctagac	20
45	<210> 408 <211> 20	
50	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 408	
	aagtccacca cgagtctaga	20
5	<210> 409	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 409	
	attgagagaa gtccaccacg	20
25	<210> 410	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 410	
	aaaattgaga gaagtccacc	20
40	<210> 411	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 411	
	tagaaaattg agagaagtcc	20

	<210> 412	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 412	
	ccctagaaaa ttgagagaag	20
20	<210> 413	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 413	
35	tccccctaga aaattgagag	20
	<210> 414	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 414	
	agttccccct agaaaattga	20
55	<210> 415	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 415	
10	ggtagtcccc cctagaaaat	20
	<210> 416	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 416	
	cacggtagtt ccccctagaa	20
30	<210> 417	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 417	
	acacacggta gttcccccta	20
50	<210> 418	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 418 aagacacacg gtagtcccc	20
	<210> 419	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 419	
25	gccaaagacac acggtagttc	20
	<210> 420	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 420	
45	ttggccaaga cacacggtag <210> 421	20
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 421 tttggccaag acacacggtg	20

	<210> 422	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 422	
20	tttggccaa gacacacggt	20
	<210> 423	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 423 aatTTTggcc aagacacacg	20
	<210> 424	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 424	
55	gaatTTTggc caagacacac	20
	<210> 425	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 425	
15	tgcgaaat ttt ggccaagaca	20
	<210> 426	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 426	
	actgCGAATT ttggccaaga	20
35	<210> 427	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 427	
50	gactgCGAAT ttggccaag	20
	<210> 428	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 428		
10	gggactgcga attttgcca	20	
	<210> 429		
	<211> 20		
15	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
20	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
25	<400> 429		
	gtgagtatt ggaggtggg	20	
	<210> 430		
30	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 430		
45	ttggtgagt attggaggt	20	
	<210> 431		
50	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
55	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 431 aggttggtga gtgattggag	20
5	<210> 432 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 432 aggaggttg tgagtattg	20
25	<210> 433 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 433	
40	gacaggaggt tggtagtga	20
45	<210> 434 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 434 gaggacagga ggttggtgag	20

	<210> 435	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 435	
	ttggaggaca ggaggttgt	20
20	<210> 436	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 436	
	aagttggagg acaggaggt	20
40	<210> 437	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 437	
55	gacaagttgg aggacaggag	20
	<210> 438	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 438	
15	caggacaagt tggaggacag	20
	<210> 439	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 439	
30	аaccaggaca agttggagga	20
	<210> 440	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 440	
50	gataaccagg acaagttgga	20
	<210> 441	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 441		
10	agcgataacc aggacaagtt	20	
	<210> 442		
	<211> 20		
15	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
20	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
25	<400> 442		
	cagcgataac caggacaagt	20	
30	<210> 443		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 443		
45	ccagcgataa ccaggacaag	20	
	<210> 444		
50	<211> 20		
	<212> ДНК		
55	<213> Штучна послідовність		
	<220>		

	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 444 atccagcgat aaccaggaca	20
5	<210> 445 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 445 catccagcga taaccaggac	20
25	<210> 446 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 446	
40	cacatccagc gataaccagg	20
45	<210> 447 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 447 acacatccag cgataaccag	20

	<210> 448	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 448	
	agacacatcc agcgataacc	20
20	<210> 449	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 449	
35	сagacacatc сagcgataac	20
	<210> 450	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 450	
	сgсagacaca tccagcgata	20
55	<210> 451	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 451	
	cgccgcagac acatccagcg	20
15	<210> 452	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 452	
	agaggaagat gataaaacgc	20
30	<210> 453	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 453	
	tgaagaggaa gatgataaaa	20
50	<210> 454	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 454	
	ggatgaagag gaagatgata	20
10	<210> 455	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 455	
25	gcaggatgaa gaggaagatg	20
	<210> 456	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 456	
	gcagcaggat gaagaggaag	20
45	<210> 457	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 457	
	atagcagcag gatgaagagg	20
5	<210> 458	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 458	
20	ggcatagcag caggatgaag	20
	<210> 459	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 459	
	aggcatagca gcaggatgaa	20
40	<210> 460	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 460	
55	gaggcatagc agcaggatga	20
	<210> 461	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 461		
15	caagaagatg aggcatagca	20	
	<210> 462		
20	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
25	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
30	<400> 462		
	caacaagaag atgaggcata	20	
35	<210> 463		
	<211> 20		
40	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
45	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
50	<400> 463		
	aaccaacaag aagatgaggc	20	
	<210> 464		
55	<211> 20		
	<212> ДНК		

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 464	
10	aagaассаас aagaagatga	20
	<210> 465	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 465	
30	sagaагаасс аасаагаага	20
	<210> 466	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 466	
	gtccagaага ассаасаага	20
50	<210> 467	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 467	
	atagtccaga agaaccaaca	20
10	<210> 468	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 468	
	ttgatagtc agaagaacca	20
25	<210> 469	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 469	
	accttgatag tccagaaga	20
45	<210> 470	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 470	
	cataccttga tagtccagaa	20
5	<210> 471	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 471	
20	саacatacct tgatagtcca	20
	<210> 472	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 472	
	gggcaacata ccttgatagt	20
40	<210> 473	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 473	
55	aacgggcaac ataccttgat	20
	<210> 474	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 474	
15	aaacgggcaa catacctga	20
	<210> 475	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 475	
35	асааасgggc аасатаcctt	20
	<210> 476	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 476	
50	гасааасggg саасатаcct	20
	<210> 477	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 477		
10	aggacaaacg ggcaacatac	20	
	<210> 478		
15	<211> 20		
	<212> ДНК		
20	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 478		
30	tagaggacaa acgggсааса <210> 479	20	
	<211> 20		
35	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
45	<400> 479 aattagagga сааасgggса	20	
	<210> 480		
50	<211> 20		
	<212> ДНК		
55	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 480	
5	tggaattaga ggacaaacgg	20
	<210> 481	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 481 ctggaattag aggacaaacg	20
	<210> 482	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 482	
40	tcctggaatt agaggacaaa	20
	<210> 483	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 483	
	atcctggaat tagaggacaa	20

	<210> 484	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 484	
	ggatcctgga attagaggac	20
20	<210> 485	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 485	
35	tgaggatcct ggaattagag	20
40	<210> 486	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 486	
55	ggttgaggat cctggaatta	20
	<210> 487	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 487 ggtggttgag gatcctgga	20
15	<210> 488	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 488	
30	gctgggtggt gaggatcctg	20
	<210> 489	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 489 cgtgctggtg gttgaggatc	20
50	<210> 490	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 490	
	tcccgtgctg gtggttgagg	20
10	<210> 491	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 491	
	tggtcccgtg ctggtggtg	20
30	<210> 492	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 492	
45	gcatggtccc gtgctggtg	20
	<210> 493	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 493	
5	tcggcatggt cccgtgctgg	20
	<210> 494	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 494	
	ggttcggcat ggtcccgtgc	20
25	<210> 495	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 495	
40	gcaggttcgg catggtcccg	20
	<210> 496	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 496	

	catgcaggtt cggcatggtc	20
5	<210> 497 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 497 agtcatgcag gttcggcatg	20
20	<210> 498 <211> 20 <212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність <220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 498	
35	agtagtcatg cagggtcggc	20
40	<210> 499 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 499	
55	agcagtagtc atgcaggttc	20
	<210> 500 <211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 500 ttgagcagta gtcatgcagg	20
15	<210> 501	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 501 tccttgagca gtagtcatgc	20
35	<210> 502	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 502 ggttccttga gcagtagtca	20
50	<210> 503	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 503	
	agaggttcct tgagcagtag	20
10	<210> 504	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 504	
	catagagggt ccttgagcag	20
30	<210> 505	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 505	
	atacatagag gtccttgag	20
45	<210> 506	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 506	
	gggatacata gaggttcctt	20
5	<210> 507	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 507	
	ggagggatac atagaggttc	20
	<210> 508	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 508	
	acaggaggga tacatagagg	20
40	<210> 509	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 509	
	gсаacaggag ggatacatag	20

	<210> 510	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 510	
15	асасгаасас gagggatаса	20
	<210> 511	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 511	
	ggtacagсаа сaggagggat	20
35	<210> 512	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 512	
	tttggtacag саасaggagg	20
55	<210> 513	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 513	
10	aggtttggta cagcaacagg	20
	<210> 514	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25		
	<400> 514	
	cgaaggtttg gtacagcaac	20
30		
	<210> 515	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45		
	<400> 515	
	gtccgaagggt ttggtacagc	20
	<210> 516	
50		
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 516 tccgtccgaa ggtttggtac	20
	<210> 517	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 517	
25	atttccgtcc gaaggtttg	20
	<210> 518	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 518 gcaatttccg tccgaagggt	20
	<210> 519	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 519	

	ggtgcaattt ccgtccgaag	20
5	<210> 520 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 520	
20	acagggtgcaa ttccgtccg	20
25	<210> 521 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 521 aatacagggtg caatttcgt	20
40	<210> 522 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 522	
55	gggaatacag gtgcaatttc	20
	<210> 523	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 523	
15	gatgggaata caggtgcaat	20
	<210> 524	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 524	
	agcccaggat gatgggatgg	20
35	<210> 525	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 525	
	gaaagcccag gatgatggga	20
55	<210> 526	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 526	
10	tccgaaagcc caggatgatg	20
	<210> 527	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 527	
	ttttccgaaa gccscaggatg	20
30	<210> 528	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 528	
	gaattttccg aaagcccagg	20
50	<210> 529	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 529 taggaatttt ccgaaagccc	20
10	<210> 530 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 530	
25	ccataggaat ttccgaaag	20
30	<210> 531 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 531 ctcccatagg aattttccga	20
45	<210> 532 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 532	

	ccactcccat aggaatttc	20
5	<210> 533 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 533	
20	ggccctcc cataggaatt	20
25	<210> 534 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 534 tgaggccac tcccatagga	20
40	<210> 535 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 535	
55	ggctgaggcc cactccata	20
	<210> 536	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 536	
15	acgggctgag gcccaactccc <210> 537	20
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 537 gaaacgggct gaggccsact	20
	<210> 538	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 538	
50	ggagaaaacgg gctgaggccc	20
	<210> 539	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 539 ссaggagaaa cgggctgagg	20
10	<210> 540 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 540 gagccaggag aaacgggctg	20
30	<210> 541 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 541 actgagccag gagaacggg	20
50	<210> 542 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 542 taaactgagc caggagaac	20
5	<210> 543 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 543 tagtaaactg agccaggaga	20
25	<210> 544 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 544	
40	cactagtaaa ctgagccagg <210> 545	20
45	<211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 545 gcactagtaa actgagccag	20

	<210> 546	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 546	
	tggcactagt aaactgagcc	20
20	<210> 547	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 547	
	atggcactag taaactgagc	20
35	<210> 548	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 548	
	aaatggcact agtaaactga	20
55	<210> 549	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 549	
	аасааатggc actagтааас	20
15	<210> 550	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 550	
30	гаасааатgg cactagтааа	20
	<210> 551	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 551	
	ctgaасааат ggcactagта	20
50	<210> 552	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 552	
	actgaacaaa tggcactagt	20
10	<210> 553	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 553	
	ccactgaaca aatggcacta	20
30	<210> 554	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 554	
	accactgaac aaatggcact	20
50	<210> 555	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 555 gaaccactga acaaatggca	20
5	<210> 556 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 556 tacgaaccac tgaacaatg	20
25	<210> 557 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 557	
40	ctacgaacca ctgaacaat	20
45	<210> 558 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 558 ccctacgaac cactgaaca	20

	<210> 559	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 559	
	gcccctacga ccaactgaaca	20
20	<210> 560	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 560	
35	aagccctacg aaccactga	20
	<210> 561	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 561	
	aaagccctac gaaccactga	20
55	<210> 562	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 562	
	ggaaaagccct acgaaccact	20
15	<210> 563	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 563	
	gggaaagccc tacgaaccac	20
30	<210> 564	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 564	
	actgaaagcc aaacagtggg	20
50	<210> 565	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 565	
	ataactgaaa gccaaacagt	20
10	<210> 566	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 566	
25	catataactg aaagccaaac	20
	<210> 567	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 567	
	atccatataa ctgaaagcca	20
45	<210> 568	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 568	
	atcatccata taactgaaag	20

	<210> 569	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 569	
20	cacatcatcc atataactga	20
	<210> 570	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 570	
40	taccacatca tccatataac	20
	<210> 571	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 571	
	caataccaca tcatccatat	20
	<210> 572	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 572	
15	ccccaatacc acatcatcca	20
	<210> 573	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 573	
	ggcccccaat accacatcat	20
35	<210> 574	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 574	
50	cttggccccc aataccacat	20
	<210> 575	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 575	
10	agacttggcc cccaatacca	20
	<210> 576	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 576	
	tacagacttg gcccccaata	20
30	<210> 577	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 577	
45	ctgtacagac ttggcccca	20
	<210> 578	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 578	
5	atgctgtaca gacttgccc	20
	<210> 579	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20		
	<400> 579	
	aagatgctgt acagacttg	20
25		
	<210> 580	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40		
	<400> 580	
	ctcaagatgc tgtacagact	20
45		
	<210> 581	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 581	

	ggactcaaga tgctgtacag	20
5	<210> 582 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 582	
20	aagggactca agatgctgta	20
25	<210> 583 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 583	
40	aaaaagggac tcaagatgct	20
45	<210> 584 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 584 ggtaaaaagg gactcaagat	20
	<210> 585	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 585	
15	agcggtaaaa agggactcaa	20
	<210> 586	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 586	
35	aacagcggta aaaagggaact	20
	<210> 587	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 587	
	ggtaacagcg gtaaaaagg	20
	<210> 588	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 588	
10	attggtaca gcgtaaaaa	20
	<210> 589	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 589	
	aaaattgta acagcgtaa	20
	<210> 590	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 590	
45	aagaaaattg gtaacagcgg	20
	<210> 591	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 591	
5	caaaagaaaa ttgtaacag	20
	<210> 592	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 592 agacaaaaaga aaattggtaa	20
	<210> 593	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 593	
40	caaagacaaa agaaaattgg	20
	<210> 594	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 594	

	acccaaagac aaaagaaaat	20
	<210> 595	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 595	
	tatacccaaa gacaaaaga	20
20	<210> 596	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 596	
35	atgtataccc aaagacaaaa	20
	<210> 597	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 597	
	taaattgata cccaaagaca	20
55	<210> 598	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 598	
	gtttaaagt ataccsaaag	20
15	<210> 599	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 599	
30	ggtttaaag tataccsaaa	20
	<210> 600	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 600	
	gggttaaag gtataccsaa	20
50	<210> 601	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 601	
	tagggtttaa atgtataccc	20
10	<210> 602	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 602	
	ttagggttta aatgtatacc	20
	<210> 603	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 603	
	tgtaggggtt taaatgtata	20
45	<210> 604	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 604	
	tttgttagg gtttaaagt	20
5	<210> 605	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 605	
	aaccccatct cttgttttg	20
	<210> 606	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 606	
	agtaacccca tctctttgtt	20
40	<210> 607	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 607	
	gagagtaacc ccatctcttt	20

	<210> 608	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 608 tcagagagta accccatctc	20
20	<210> 609	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 609	
35	aattcagaga gtaaccccat	20
40	<210> 610	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 610 taaaattcag agagtaacc	20
55	<210> 611	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 611	
	ccataaaatt cagagagtaa	20
15	<210> 612	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 612	
	aaccataaaa attcagagag	20
35	<210> 613	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 613	
	cataacccat aaaattcaga	20
50	<210> 614	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 614	
	tgacataacc cataaaattc	20
10	<210> 615	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 615	
	caatgacata acccataaaa	20
30	<210> 616	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 616	
45	ttccaatgac ataaccata	20
	<210> 617	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 617	
5	aacttccaat gacataaccc	20
	<210> 618	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 618 cataactcc aatgacataa	20
	<210> 619	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 619	
40	accataact tccaatgaca	20
	<210> 620	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 620	
	aggaccata acttccaatg	20

	<210> 621	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 621	
15	gcaaggaccc ataactcca	20
	<210> 622	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 622	
	gtggcaagga cccataactt	20
35	<210> 623	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 623	
	cttgtggcaa ggaccataa	20
	<210> 624	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 624	
10	gtctctgtgg caaggaccsa	20
	<210> 625	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25		
	<400> 625	
	tgtgttcttg tggcaaggac	20
30		
	<210> 626	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 626	
45	tgatgtgttc ttgtggcaag	20
	<210> 627	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 627	
5	gtatgatgtg ttctgtggc	20
	<210> 628	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 628	
25	tttgtatgat gtgttcttgt	20
	<210> 629	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 629 aaacattctt tgatttttg	20
	<210> 630	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 630	

	ctaaaacatt ctttgatttt	20
5	<210> 631 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 631	
20	tttctaaaac attctttgat <210> 632	20
	<211> 20	
25	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 632 agttttctaa aacattcttt	20
40	<210> 633 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 633	
55	ggaagttttc taaaacattc	20
	<210> 634	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 634		
	ataggaagtt ttctaaaaca	20	
15	<210> 635		
	<211> 20		
20	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
25	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
30	<400> 635		
	ttaataggaa gttttctaaa	20	
35	<210> 636		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 636		
50	ctgttaatag gaagttttct	20	
	<210> 637		
55	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 637	
10	ggcctgtaa taggaagtt	20
	<210> 638	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 638	
	ataggcctgt taataggaag	20
30	<210> 639	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 639	
	tcaataggcc tgtaatagg	20
	<210> 640	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 640	
5	caatcaatag gcctgttaat	20
	<210> 641	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 641	
25	ttccaatcaa taggcctgtt	20
	<210> 642	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 642 actttccaat caataggcct	20
	<210> 643	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 643	

	catactttcc aatcaatagg	20
5	<210> 644 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 644	
20	tgacatactt tccaatcaat	20
25	<210> 645 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 645 cgttgacata cttccaatc	20
40	<210> 646 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 646	
55	сссаааагас ссасааттсг	20
	<210> 647	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 647	
	aaacccaaaa gacccacaat	20
15	<210> 648	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 648	
	gcaaaaaccca aaagaccac	20
35	<210> 649	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 649	
50	gcagcaaaaac ssaagaagacc	20
	<210> 650	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 650	
	aaccacattg tgtaaattggg	20
10	<210> 651	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 651	
	gataaccaca ttgtgtaaatt	20
30	<210> 652	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 652	
45	caggataacc acattgtgta	20
	<210> 653	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 653 acgcaggata accacattgt	20
5	<210> 654 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 654 ttaacgcagg ataaccacat	20
25	<210> 655 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 655 gcattaacgc aggataacca	20
40	<210> 656 <211> 20	
45	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 656 agggcattaa cgcaggataa	20

	<210> 657	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 657	
	асааgggcat таасgсagga	20
20	<210> 658	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 658	
35	catacaaggг cattaacgca	20
	<210> 659	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 659	
	atgcatacaa gggcattaac	20
55	<210> 660	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 660	
	tacatgcata caagggcatt	20
	<210> 661	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 661	
	gaatacatgc atacaagggc	20
30	<210> 662	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 662	
	attgaatata tgcatacaag	20
50	<210> 663	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
5	<400> 663 tagattgaat acatgcatac	20	
10	<210> 664 <211> 20 <212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 664		
25	gcttagattg aatacatgca	20	
30	<210> 665 <211> 20 <212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 665		
45	cctgcttaga ttgaatacat	20	
50	<210> 666 <211> 20 <212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
55	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 666 aagcctgcct agattgaata	20
5	<210> 667 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 667 tgaaagcctg ctagattga	20
25	<210> 668 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 668 aagtgaagc ctgcttagat	20
45	<210> 669 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 669 agaaagtga agcctgctta	20

	<210> 670	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 670	
	gсgаgаааgт gаааgссtгс	20
20	<210> 671	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 671	
	ttggсgаgаа агtgаааgсс	20
35	<210> 672	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 672	
	ааgttgгсgа gаааgtgааа	20
55	<210> 673	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 673	
	tgtaagttgg cgagaaagtg	20
15	<210> 674	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 674	
30	ccttgtaagt tggcgagaaa	20
	<210> 675	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 675	
	aggccttgta agtggcgag	20
50	<210> 676	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 676 gaaaggcctt gtaagttggc	20
10	<210> 677 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 677	
25	acagaaaggc cttgtaagtt	20
30	<210> 678 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 678	
45	tacacagaaa ggccttgtaa	20
50	<210> 679 <211> 20 <212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 679	

	gtttacacag aaaggccttg	20
5	<210> 680 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 680	
20	attgtttaca cagaaggcc	20
25	<210> 681 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 681 ggattgttt acacagaaag	20
40	<210> 682 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 682 tcaggatttg ttacacaga	20
55	<210> 683	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 683	
15	ggttcaggta ttgtttacac	20
	<210> 684	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 684 aaaggttcag gtattgttta	20
	<210> 685	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 685	
50	ggtaaagggt caggtattgt	20
	<210> 686	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 686	
10	tggccgttgc cgggcaacgg	20
	<210> 687	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 687	
	acctggccgt tgccgggcaa	20
30	<210> 688	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 688	
45	cagacctggc cggtgccggg	20
	<210> 689	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 689	
5	gcacagacct ggccgttgcc	20
	<210> 690	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 690	
	ttggcacaga cctggccgtt	20
25	<210> 691	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 691	
40	cacttggcac agacctggcc	20
	<210> 692	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 692	
	aaacacttgg cacagacctg	20

	<210> 693	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 693	
	сааасacttg гсасagacct	20
20	<210> 694	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 694	
	agсааасact ttggсасagac	20
40	<210> 695	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 695	
55	сagсааасac ttggсасaga	20
	<210> 696	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 696	
15	gtcagcaaac acttggcaca	20
	<210> 697	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 697	
	accaagcccc agccagtggg	20
35	<210> 698	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 698	
50	atgaccaagc cccagccagt	20
	<210> 699	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 699	
10	cccatgacca agcccccagcc	20
	<210> 700	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 700 tggcccatga ccaagcccca	20
	<210> 701	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 701	
45	tgatggccca tgaccaagcc	20
	<210> 702	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 702	
5	cgctgatggc ccatgaccaa	20
	<210> 703	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20		
	<400> 703	
	acgcgctgat ggcccatgac	20
25		
	<210> 704	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 704	
	cgcacgcgct gatggcccat	20
45	<210> 705	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 705	
	ссасгсасгс gctgatggcc	20

	<210> 706	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 706	
	gtccacgca cgcgctgatg	20
20	<210> 707	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 707	
	aagggtccac gcacgcgctg	20
40	<210> 708	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 708	
	gaaaagggttc cacgcacgcg	20
55	<210> 709	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 709	
	gccgaaaagg ttccacgcac	20
15	<210> 710	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 710	
	ggagccgaaa aggtccacg	20
	<210> 711	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 711	
	agaggagccg aaaaggtcc	20
50	<210> 712	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 712	
	ggcagaggag ccgaaaaggt	20
10	<210> 713	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 713	
25	atcggcagag gagccgaaaa	20
	<210> 714	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 714	
	tggatcggca gaggagccga	20
45	<210> 715	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 715	
	gtatggatcg gcagaggagc	20
5	<210> 716	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 716	
20	gcagtatgga tcggcagagg	20
	<210> 717	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 717	
	cgcagtatgg atcggcagag	20
40	<210> 718	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 718	
	tccgcagtat ggatcggcag	20
	<210> 719	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 719	
15	ttccgcagta tggatcggca	20
	<210> 720	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 720	
	agttccgcag tatggatcgg	20
35	<210> 721	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 721	
50	gagttccgca gtatggatcg	20
	<210> 722	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 722	
10	aggagttccg cagtatggat	20
	<210> 723	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 723	
30	gctaggagtt ccgcagtatg	20
	<210> 724	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 724	
	gcggctagga gttccgcagt	20
50	<210> 725	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 725	
	caagcggcta ggagttccgc	20
10	<210> 726	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 726	
25	aaacaagcgg ctaggagttc	20
	<210> 727	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 727	
	gsaaaaasaag cggctaggag	20
45	<210> 728	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 728	
5	agcaaaaca ggcggctagga	20
	<210> 729	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 729 cgagcaaaac aagcggctag	20
	<210> 730	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 730 gcgagcaaaa caagcggcta	20
	<210> 731	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 731 ctgcgagcaa aacaagcggc	20

	<210> 732	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 732	
	gctgcgagca aaасааgсgg	20
20	<210> 733	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 733	
35	ctgctgсgag саааасааgс	20
40	<210> 734	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 734	
	gacctgctgc gagсааааса	20
55	<210> 735	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 735	
10	ccagacctgc tgcgagcaaa	20
	<210> 736	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 736	
30	gctccagacc tgctgcgagc	20
	<210> 737	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 737 tttgctccag acctgctgcg	20
	<210> 738	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 738	
5	atgtttgctc cagacctgct	20
	<210> 739	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 739	
25	ataatgtttg ctccagacct <210> 740	20
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 740 ccgataatgt ttgctccaga	20
	<210> 741	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 741	

	gtcccgataa tgttgctcc	20
5	<210> 742 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 742 tcagtcccga taatgtttgc	20
20	<210> 743 <211> 20 <212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність <220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 743	
35	ttatcagtcc cgataatgtt	20
40	<210> 744 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 744	
55	gagttatcag tcccgataat	20
	<210> 745	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5			
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
10			
	<400> 745		
	acagagttat cagtcccgat	20	
15			
	<210> 746		
	<211> 20		
20	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
25	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
30	<400> 746		
	acaacagagt tatcagtccc	20	
35	<210> 747		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 747		
50	aggacaacag agttatcagt	20	
	<210> 748		
	<211> 20		
55	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 748	
	gagaggacaа саgagttatc	20
10	<210> 749	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 749	
	cgggagagga саасagagtt	20
30	<210> 750	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 750	
45	ttgcgggaga ggасаасага	20
	<210> 751	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 751	
5	tatttgcggg agaggacaac	20
	<210> 752	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 752	
	gtatattgc gggagaggac	20
25	<210> 753	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 753	
40	gatgtatatt tgcgggagag	20
	<210> 754	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 754	
	tacgatgtat atttgcggga	20

	<210> 755		
5	<211> 20		
	<212> ДНК		
10	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 755		
	ggatacgatg tatattgcg	20	
20	<210> 756		
	<211> 20		
25	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
30	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
35	<400> 756		
	catggatacg atgtatattt	20	
40	<210> 757		
	<211> 20		
45	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 757		
55	agccatggat acgatgtata	20	
	<210> 758		

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 758	
	agcagccatg gatacgatgt	20
15	<210> 759	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 759	
	cctagcagcc atggatacga	20
35	<210> 760	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 760	
50	cagcctagca gccatggata	20
	<210> 761	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 761	
10	gcacagccta gcagccatgg	20
	<210> 762	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 762	
	gcagcacagc ctacagccca	20
30	<210> 763	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 763	
45	ttggcagcac agcctagcag	20
	<210> 764	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 764	
5	cagttggcag cacagcctag	20
	<210> 765	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 765	
	atccagttgg cagcacagcc	20
25	<210> 766	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 766	
40	aggatccagt tggcagcaca	20
	<210> 767	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 767	
	cgcaggatcc agttggcagc	20

	<210> 768	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 768	
	ccgcgcagga tccagttggc	20
	<210> 769	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 769	
	gtcccgcgca ggatccagtt	20
35	<210> 770	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 770	
	agcgaccccg agaagggtcg	20
55	<210> 771	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 771	
10	ссааgсgacc ссgаgаaggg	20
	<210> 772	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 772	
	gtcccaagcg accccgаgаа	20
30	<210> 773	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 773	
	аgаgtcccaа gсgаccccga	20
50	<210> 774	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 774 gagagagtcc caagcgacc	20
10	<210> 775 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 775	
25	gacgagagag tcccaagcga	20
30	<210> 776 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 776	
45	gaacggcaga cggagaagg <210> 777	20
50	<211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 777	

	cggtcggaac ggcagacgga	20
5	<210> 778 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 778	
20	ggtcggtcgg aacggcagac	20
25	<210> 779 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 779 cgtggtcggt cggaacggca	20
40	<210> 780 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 780	
55	ccccgtggtc ggtcggaacg	20
	<210> 781	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 781	
15	gcgccccgtg gtcggtcgga	20
	<210> 782	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 782	
	ggtgcgcccc gtggtcggtc	20
35	<210> 783	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 783	
	aggtgcgccc cgtggtcggt	20
55	<210> 784	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 784 agaggtgctgc cccgtggtcg	20
	<210> 785	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 785	
30	gagaggtgctg ccccggtgctc	20
	<210> 786	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 786	
50	aagagaggtg cgccccgtgg	20
	<210> 787	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 787 aaagagaggt gcgccccgtg	20
10	<210> 788 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 788	
25	gtaaagagag gtgcgccccg	20
30	<210> 789 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 789	
45	cgtaaagaga ggtgcgcccc	20
50	<210> 790 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 790 gatgagaagg cacagacggg	20
5	<210> 791 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 791 gcagatgaga aggcacagac	20
25	<210> 792 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 792 ccggcagatg agaaggсаса	20
40	<210> 793 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 793 gggccggcag atgagaaggc	20
	<210> 794	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 794	
15	cacgggccgg sagatgagaa	20
	<210> 795	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 795	
	gcacacgggc cggcagatga	20
35	<210> 796	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 796	
50	agtgacacgc gtccggcaga	20
	<210> 797	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 797	
10	cgaagtgcac acggtccggc	20
	<210> 798	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 798	
	aagcgaagtg cacacgggtc	20
30	<210> 799	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 799	
45	gaagcgaagt gcacacggtc	20
	<210> 800	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 800 tgaagcgaag tgcacacggt	20
5	<210> 801 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 801 ggatgaagcga agtgcacacg	20
25	<210> 802 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 802	
40	aggtgaagcg aagtgcacac	20
45	<210> 803 <400> 803 000	
50	<210> 804 <211> 20	
55	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 804 agaggtgaag cgaagtgcac	20
10	<210> 805 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 805 cagaggtgaa gcgaagtgca	20
30	<210> 806 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 806 tgcagaggtg aagcgaagtg	20
45	<210> 807 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 807	

	gtgcagaggt gaagcgaagt	20
5	<210> 808	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 808	
20	acggtggtct ccatgcgacg	20
	<210> 809	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 809	
	ttcacggtgg tctccatgcg	20
40	<210> 810	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 810	
	ccttgggcaa cattcgggtgg	20

	<210> 811	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 811	
15	agaccttggg caacattcgg	20
	<210> 812	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 812	
	gtaagacctt gggcaacatt	20
35	<210> 813	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 813	
	tatgtaagac ctgggcaac	20
55	<210> 814	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 814	
10	tcttatgtaa gaccttgggc	20
	<210> 815	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 815	
	tcctcttatg taagaccttg	20
30	<210> 816	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 816	
	gagtcctctt atgtaagacc	20
	<210> 817	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

5	<400> 817 caagagtcct cttatgtaag	20
	<210> 818	
10	<211> 20 <212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 818 gtccaagagt cctcttatgt	20
25	<210> 819 <211> 20	
30	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 819 agagtccaag agtcctctta	20
	<210> 820 <211> 20	
45	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 820 cagagagtcc aagagtcctc	20

	<210> 821	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 821	
	ttgcagagag tccaagagtc	20
20	<210> 822	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 822	
35	acattgcaga gagtccaaga	20
	<210> 823	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 823	
	ttgacattgc agagagtcca	20
55	<210> 824	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 824	
15	gtatgcctca aggtcggtcg <210> 825	20
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 825	
30	gaagtatgcc tcaaggtcgg	20
	<210> 826	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 826	
50	tttgaagtat gcctcaaggt	20
	<210> 827	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
5	<400> 827		
	gtctttgaag tatgcctcaa	20	
10	<210> 828		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 828		
25	acagtctttg aagtatgcct	20	
	<210> 829		
30	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 829		
45	caaacagtct ttgaagtatg	20	
	<210> 830		
50	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
55	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 830 aaacaacag tcttgaagt	20
5	<210> 831 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 831 ttaaacaac cagtcttga	20
25	<210> 832 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 832 gtctttaaac aaacagtctt	20
45	<210> 833 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 833 ccagtcttta aacaacagt	20

	<210> 834	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 834	
20	ctcccagtct ttaaacaaac	20
	<210> 835	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 835 ctcctcccag tctttaaaca	20
	<210> 836	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 836	
55	caactcctcc cagtccttaa	20
	<210> 837	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 837	
15	ccccaaactcc tcccagtctt	20
	<210> 838	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 838	
	ctcccccaac tcctcccagt	20
35	<210> 839	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 839	
50	ctcctcccc aactcctccc	20
	<210> 840	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 840 aatctcctcc cccaactcct	20
10	<210> 841 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 841 tctaattctcc tcccccaact	20
30	<210> 842 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 842 taatctaadc tcctcccca	20
50	<210> 843 <211> 20 <212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 843 ctttaatcta atctctccc	20
5	<210> 844 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 844 gaccttaat ctaatctct	20
25	<210> 845 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 845 aaagaccttt aatctaact <210> 846	20
45	<211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 846 tacaagacc tttaatctaa	20
	<210> 847	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 847		
15	tagtacaag acctttaatc	20	
	<210> 848		
20	<211> 20		
	<212> ДНК		
25	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 848		
	tcctagtaca aagacctta	20	
35	<210> 849		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 849		
50	gcctcctagt acaaagacct	20	
	<210> 850		
55	<211> 20		
	<212> ДНК		

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 850	
10	acagcctcct agtacaaga	20
	<210> 851	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25		
	<400> 851	
	cctacagcct cctagtaca	20
30		
	<210> 852	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 852	
	atgcctacag cctcctagta	20
50	<210> 853	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 853	
	tttatgccta cagcctccta	20
	<210> 854	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20		
	<400> 854	
	atttatgcct acagcctcct	20
25		
	<210> 855	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 855	
	gaccaattta tgcctacagc	20
45	<210> 856	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 856	
	agaccaattt atgcctacag	20

	<210> 857	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 857	
20	gcagaccaat ttatgcctac	20
	<210> 858	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 858	
40	tgcgagacc aatttatgcc	20
	<210> 859	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 859	
	tggtgcgcag accaatttat	20
	<210> 860	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 860	
15	tgctggtgcg cagaccaatt	20
	<210> 861	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 861	
	tggtgctggt gcgcagacca	20
35	<210> 862	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 862	
	gcatggtgct ggtgcgcaga	20
55	<210> 863	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 863	
	gttgcatggt gctggtgcgc	20
15	<210> 864	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25		
	<400> 864	
	aaaagttgca tgggtgctggt	20
30		
	<210> 865	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 865	
	tgaaaaagtt gcatggtgct	20
50	<210> 866	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 866 aggtgaaaaa gttgcatggt	20
10	<210> 867 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 867 cagaggtgaa aaagttgcat	20
	<210> 868 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 868 aggcagaggt gaaaaagttg	20
45	<210> 869 <211> 20	
50	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 869 attaggcaga ggtgaaaaag	20

<210> 870
 5 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 10
 <220>
 <223> Синтетичний олігонуклеотид
 15
 <400> 870
 gattaggcag aggtgaaaaa 20
 20
 <210> 871
 <211> 20
 25 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 30
 <220>
 <223> Синтетичний олігонуклеотид
 35
 <400> 871
 atgattaggc agaggtgaaa 20
 40
 <210> 872
 <211> 20
 45 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 50 <223> Синтетичний олігонуклеотид
 <400> 872
 gagatgatta ggcagaggtg 20
 55
 <210> 873
 <211> 20

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 873	
15	caagagatga ttaggcagag	20
	<210> 874	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 874	
	gaacaagaga tgattaggca	20
35	<210> 875	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 875	
50	catgaacaag agatgattag	20
	<210> 876	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 876	
10	ggacatgaac aagagatgat	20
	<210> 877	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 877 gtaggacatg aacaagagat	20
	<210> 878	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 878	
45	acagtaggac atgaacaaga	20
	<210> 879	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 879	
5	tgaacagtag gacatgaaca	20
	<210> 880	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 880	
	gcttgaacag taggacatga	20
	<210> 881	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 881	
40	gaggcttgaа sagtaggaca	20
	<210> 882	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 882	
	ttggaggctt gaacagtagg	20

	<210> 883	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 883 cagcttggag gcttgaacag	20
20	<210> 884	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 884	
35	сссаaggcac agcttggagg	20
40	<210> 885	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 885 ссасссаagg cacagcttgg	20
55	<210> 886	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 886	
	aagccaccca aggcacagct	20
15	<210> 887	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 887	
30	ссааагссас ссааггсаса	20
	<210> 888	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 888	
	gssccaagc sacccaaggc	20
50	<210> 889	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 889	
	catgccccaa agccacccaa	20
10	<210> 890	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 890	
	gtccatgccc saaaagccacc	20
30	<210> 891	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 891	
45	gatgtccatg ccccaaagcc	20
	<210> 892	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 892	
5	gtc gatgcc atgccccaaa	20
	<210> 893	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 893 agggtc gatg tccatgcccc	20
	<210> 894	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 894	
40	ataagggtcg atgtccatgc	20
	<210> 895	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 895 tttataagggtc gatgtcca	20

	<210> 896	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 896	
	ttctttataa gggtcgatgt	20
20	<210> 897	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 897	
35	aaattcttta taagggtcga	20
	<210> 898	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 898	
	tccaaattct ttataagggt	20
55	<210> 899	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 899	
	agctccaaat tctttataag	20
15	<210> 900	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 900	
30	agtagctcca aattctttat	20
	<210> 901	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 901	
	cacagtagct ccaaattctt	20
50	<210> 902	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 902	
	ctccacagta gctccaaatt	20
10	<210> 903	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 903	
25	taactccaca gtagctccaa	20
	<210> 904	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 904	
	gagtaactcc acagtagctc	20
45	<210> 905	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 905	

	cgagagtaac tccacagtag	20
5	<210> 906	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 906	
	aaacgagagt aactccacag	20
20	<210> 907	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 907	
	сааааасgag agtaactcca	20
40	<210> 908	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 908	
55	aggсааааас gagagtaact	20
	<210> 909	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 909	
15	agaaggсааа аасgagagta	20
	<210> 910	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 910	
	gtcagaaggc ааааасgaga	20
35	<210> 911	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 911	
	gaagtcagaa ggсааааасg	20
	<210> 912	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 912	
10	aaagaagtca gaaggcaaaa	20
	<210> 913	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 913	
	aggaagaag tcagaaggca	20
30	<210> 914	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 914	
45	tgaaggaaag aagtcagaag	20
	<210> 915	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 915	
5	tactgaagga aagaagtcag	20
	<210> 916	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 916	
25	gcggtatcta gaagatctcg	20
	<210> 917	
30	<211> 20 <212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 917 gaggcggat ctagaagatc	20
	<210> 918	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 918	

	gctgaggcgg tatctagaag	20
5	<210> 919 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 919 agagctgagg cggatatctag	20
25	<210> 920 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 920 tacagagctg aggcggtatc	20
45	<210> 921 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 921 cgatacagag ctgaggcgggt	20

	<210> 922	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 922	
15	tcccgataca gagctgaggc	20
	<210> 923	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 923	
	gcttcccgat acagagctga	20
35	<210> 924	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 924	
	aaggcttccc gatacacagac	20
55	<210> 925	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 925	
10	tctaaggctt cccgatacag	20
	<210> 926	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25		
	<400> 926	
	gactctaagg ctccccgata	20
30		
	<210> 927	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 927	
45	ggagactcta aggcttcccg	20
	<210> 928	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 928	
5	tcaggagact ctaaggcttc	20
	<210> 929	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 929	
25	tgctcaggag actctaaggc	20
	<210> 930	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 930 caatgctcag gagactctaa	20
	<210> 931	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 931	
	gaacaatgct caggagactc	20

	<210> 932	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 932	
20	ggtgaacaat gctcaggaga	20
	<210> 933	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 933	
35	tgaggtgaac aatgctcagg	20
	<210> 934	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 934	
55	tggtgaggatg aacaatgctc	20
	<210> 935	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 935 gtatggtgag gtgaacaatg	20
15	<210> 936	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 936	
30	gcagtatggt gaggtgaaca	20
	<210> 937	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 937	
50	agtcagtat ggtgaggtga	20
	<210> 938	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
5	<400> 938		
	ctgagtgcag tatggtgagg	20	
10	<210> 939		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 939		
25	tcctgagtgcag tatggtg	20	
	<210> 940		
30	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 940		
45	gcttcctga gtgcagtatg	20	
	<210> 941		
	<211> 20		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
55	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 941 attgcttgcc tga tgcagt	20
5	<210> 942	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 942	
20	agaattgctt gcctgagtgc	20
	<210> 943	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 943 сааагаатг сttgcctgag	20
40	<210> 944	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 944 сagсааагаа ttgcttgсct	20

	<210> 945	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 945	
	ccccagcaaa gaattgcttg	20
20	<210> 946	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 946	
35	tccccccagc aaagaattgc	20
	<210> 947	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 947	
	agttcccccc agcaaagaat	20
55	<210> 948	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 948 attagttccc cccagcaaaag	20
15	<210> 949	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 949	
30	gtcattagtt cccccagca	20
	<210> 950	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 950	
50	agagtcatta gtcccccca	20
	<210> 951	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
5	<400> 951 gctagagtca ttagttcccc	20	
10	<210> 952		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 952		
25	gtagctagag tcattagttc	20	
	<210> 953		
30	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 953		
45	caggtagcta gagtcattag	20	
	<210> 954		
	<211> 20		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
55	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 954 acccaggtag ctagagtcac	20
5	<210> 955 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 955 ccsacccagg tagctagagt	20
25	<210> 956 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 956 acacccaccc aggtagctag	20
40	<210> 957 <211> 20	
45	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 957 ttaacaccca cccaggtagc	20

	<210> 958	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 958	
	aaattaacac ccacccaggt	20
20	<210> 959	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30		
	<400> 959	
	tccaaattaa caccaccsa	20
35		
	<210> 960	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 960	
	tcttccaaat taacaccac	20
55	<210> 961	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 961	
	ggatcttcca aattaacacc	20
	<210> 962	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25		
	<400> 962	
	gctggatctt ccaaattaac	20
30		
	<210> 963	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 963	
	gatgctggat ctccaatt	20
50	<210> 964	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 964	
	ctagatgctg gatcttccaa	20
10	<210> 965	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 965	
	tctctagatg ctggatcttc	20
25	<210> 966	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 966	
	aggtctctag atgctggatc	20
45	<210> 967	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 967	
	actaggtctc tagatgctgg	20

	<210> 968	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 968	
20	actactaggt ctctagatgc	20
	<210> 969	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 969	
40	ctgactacta ggtctctaga	20
	<210> 970	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 970	
55	taactgacta ctaggtctct	20
	<210> 971	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 971	
15	acataactga ctactaggtc	20
	<210> 972	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 972	
	ttgacataac tgactactag	20
	<210> 973	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 973	
50	gtgttgacat aactgactac	20
	<210> 974	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 974	
10	ttagtggtga cataactgac	20
	<210> 975	
15	<211> 20 <212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 975 atattagtg tgacataact	20
30	<210> 976	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 976	
45	cccatattag tggtagacata	20
	<210> 977	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 977 aggcccatat tagtgtgac	20
	<210> 978	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 978	
25	ttaggccca tattagtgt	20
	<210> 979	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 979	
	aactttaggc ccatattagt	20
45	<210> 980	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 980 ctgaacttta ggcccatatt	20

	<210> 981	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 981	
20	tgccctgaact ttaggcccat	20
	<210> 982	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 982	
40	agttgcctga actttaggcc	20
	<210> 983	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 983	
	aagagttgcc tgaacttag	20
	<210> 984	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 984		
15	cacaagagtt gcctgaactt	20	
	<210> 985		
20	<211> 20		
	<212> ДНК		
25	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 985 aaccacaaga gttgcctgaa	20	
	<210> 986		
35	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 986		
50	tgaaacacaa agagttgcct	20	
	<210> 987		
55	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		

	<220>		
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 987		
10	atgtgaaacc acaagagttg	20	
	<210> 988		
15	<211> 20		
	<212> ДНК		
20	<213> Штучна послідовність <220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
25	<400> 988 gaaatgtgaa accacaagag	20	
	<210> 989		
30	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 989		
45	caagaaatgt gaaccasaa	20	
	<210> 990		
50	<211> 20		
	<212> ДНК		
55	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 990	
5	agacaagaaa tgtgaaccs <210> 991	20
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 991 gtgagacsaag aaatgtgaaa	20
	<210> 992	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 992	
40	aaagtgaac aagaatgtg	20
	<210> 993	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 993 ссaaaagtga gacaagaat	20
	<210> 994	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 994		
15	cttccaaaag tgagacaaga	20	
	<210> 995		
20	<211> 20		
	<212> ДНК		
25	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 995		
35	tctcttccaa aagtgagaca	20	
	<210> 996		
40	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
45	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
50	<400> 996		
	gtttctcttc caaaagtgag	20	
55	<210> 997		
	<211> 20		
	<212> ДНК		

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 997	
	acggtttctc ttccaaaagt	20
15	<210> 998	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 998	
30	ataacggttt ctcttccaaa	20
	<210> 999	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 999	
	tctataacgg ttctcttcc	20
50	<210> 1000	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1000	
	tactctataa cggtttctct	20
10	<210> 1001	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1001	
	aaataactcta taacggtttc	20
25		
	<210> 1002	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1002	
	accaaaatact ctataacggt	20
45		
	<210> 1003	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1003	
	gacaccaaactctataac	20
5	<210> 1004	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1004	
20	aaagacacca aatactctat	20
	<210> 1005	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1005	
	ccgaaagaca ccaaatactc	20
40	<210> 1006	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1006	
	actccgaaag acaccaata	20

	<210> 1007	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1007	
	сacactccga aagacассаа	20
20	<210> 1008	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1008	
35	atccacactc cgaagacac	20
40	<210> 1009	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1009	
	cgaatccaca ctccgaaaga	20
55	<210> 1010	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1010	
	gtgcgaatcc acactccgaa	20
15	<210> 1011	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1011	
30	ggagtgcgaa tccacactcc	20
	<210> 1012	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1012	
	ggaggagtgc gaatccacac	20
50	<210> 1013	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1013	
	gctggaggag tgcgaatcca	20
10	<210> 1014	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1014	
25	taagctggag gagtgcgaat	20
	<210> 1015	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1015	
	ctataagctg gaggagtgcg	20
45	<210> 1016	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1016	
	ggtctataag ctggaggagt	20
5	<210> 1017	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1017	
20	ggtggtctat aagctggagg	20
	<210> 1018	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1018	
	tttggtggtc tataagctgg	20
40	<210> 1019	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1019	
	gcatttggtg gtctataagc	20
	<210> 1020	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1020	
15	gaagtgtga taggatagg	20
	<210> 1021	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1021	
	ccggaagtgt tgataggata	20
35	<210> 1022	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1022	
50	tttccggaag tgtgatagg	20
	<210> 1023	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1023	
10	tagtttccgg aagtgtgat	20
	<210> 1024	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1024	
	cagtagtttc cggaagtgtt	20
30	<210> 1025	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1025	
	саасagtagt ttccggaagt	20
	<210> 1026	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1026	
5	taacaacagt agttccgga	20
	<210> 1027	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1027	
25	gtctaacaac agtagttcc <210> 1028	20
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1028 cgagggagtt ctcttctag	20
	<210> 1029	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1029	
	aggcgaggga gttcttcttc	20

	<210> 1030	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1030	
	gсgaggсgag ggagttcttc	20
20	<210> 1031	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1031	
35	gtctgсgagg сgagggagtt	20
40	<210> 1032	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1032	
55	сgсggсgatt gagaccttcg	20
	<210> 1033	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1033		
	cgacgcggcg attgagacct	20	
15	<210> 1034		
	<211> 20		
20	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
25	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
30	<400> 1034		
	ctgacgcgcg gcgattgaga	20	
35	<210> 1035		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1035		
50	cttctgcgac gcggcgattg	20	
	<210> 1036		
55	<211> 20		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		

	<220>		
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1036		
10	gatcttctgc gacgcggcga	20	
	<210> 1037		
15	<211> 20		
	<212> ДНК		
20	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1037		
30	tgagatcttc tgcgacgcgg	20	
	<210> 1038		
35	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність <220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
45	<400> 1038 gattgagatc ttctgcgacg	20	
	<210> 1039		
50	<211> 20		
	<212> ДНК		
55	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		

	<400> 1039	
5	cgagattgag atcttctgcg	20
	<210> 1040	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1040	
25	tcccgagatt gagatcttct	20
	<210> 1041	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1041 ggttcccgag attgatatct	20
	<210> 1042	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1042	

	tgaggttccc gagattgaga	20
5	<210> 1043 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1043 cattgagggt cccgagattg	20
20	<210> 1044 <211> 20 <212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність <220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1044	
35	taacattgag gtccccgaga	20
40	<210> 1045 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1045	
55	tactaacatt gaggttcccg	20
	<210> 1046	

	<211> 20		
	<212> ДНК		
5	<213> Штучна послідовність <220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
10	<400> 1046 gaataactaac attgaggttc	20	
15	<210> 1047		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
20	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1047		
30	aaggaatact aacattgagg	20	
	<210> 1048		
35	<211> 20		
	<212> ДНК		
40	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1048		
50	tccaaggaat actaacattg <210> 1049	20	
	<211> 20		
55	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		

	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
5	<400> 1049 gagtccaagg aataactaaca	20	
10	<210> 1050		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1050		
25	tatgagtcca aggaatacta	20	
	<210> 1051		
30	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1051 ccttatgagt ccaaggaata	20	
45	<210> 1052		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
50	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1052		

	ccaccttatg agtccaagga	20
5	<210> 1053	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1053	
20	tccccacctt atgagtcaa	20
	<210> 1054	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1054	
	agttccccac ctatgagtc	20
40	<210> 1055	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1055	
	taaagttccc caccttatga	20

	<210> 1056	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1056	
	cagtaaagtt ccccacctta	20
	<210> 1057	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1057	
	gaccagtaaa gttccccacc	20
35	<210> 1058	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1058	
	aaagaccagt aaagttcccc	20
55	<210> 1059	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

<213> Штучна послідовність

5 <220>
<223> Синтетичний олігонуклеотид

10 <400> 1059
aataaagacc agtaaagttc 20

<210> 1060

15 <211> 20
<212> ДНК

<213> Штучна послідовність
20

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид
25

<400> 1060
aagaataaag accagtaaag 20
30

<210> 1061

<211> 20
35 <212> ДНК

<213> Штучна послідовність
40

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид
45

<400> 1061
tagaagaata aagaccagta 20
50

<210> 1062

<211> 20
55 <212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1062 cagtagaaga ataaagacca	20
10	<210> 1063 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1063	
25	gtacagtaga agaataaaga	20
30	<210> 1064 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1064 caggtacagt agaagaataa	20
45	<210> 1065 <211> 20	
50	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1065	
	agacaggtac agtagaagaa	20
5	<210> 1066	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1066	
	taaagacagg tacagtagaa	20
25	<210> 1067	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1067	
	gattaaagac aggtacagta	20
40	<210> 1068	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1068	
	gaggattaa gacaggtaca	20

	<210> 1069	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1069	
	aatgaggatt aaagacaggt	20
20	<210> 1070	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1070	
35	tccaatgagg attaaagaca	20
	<210> 1071	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1071	
	tttccaatg aggattaaag	20
55	<210> 1072	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1072	
10	gtgtttcca atgaggatta	20
	<210> 1073	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1073	
	atgggtgttt ccaatgagga	20
30	<210> 1074	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1074	
	aagatgggtgt ttccaatga	20
50	<210> 1075	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1075 gaaaagatgg tgtttccaa	20
	<210> 1076	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1076	
25	taggaaaaga tgggttttc	20
	<210> 1077	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1077	
	tattaggaaa agatggtgtt	20
45	<210> 1078	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1078 gtatattagg aaaagatggt	20

	<210> 1079	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1079	
20	aatgtatatt aggaagaagat	20
	<210> 1080	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1080 gtaaatgtat attaggaaga	20
	<210> 1081	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1081	
55	ggtgtaaatg tatattagga	20
	<210> 1082	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1082	
15	cttggtgtaa atgtatatta	20
	<210> 1083	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1083	
	tgtcttggtg taaatgtata	20
	<210> 1084	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1084	
50	taatgtcttg gtgtaaagt	20
	<210> 1085	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1085	
10	tgataatgc ttggtgtaaa <210> 1086	20
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1086 tttgataat gtcttggtgt	20
	<210> 1087	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1087	
45	atTTTTgat aatgtcttgg	20
	<210> 1088	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1088 cacattttt gataatgtct	20
5	<210> 1089 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1089 gttcacattt ttgataatg	20
25	<210> 1090 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1090	
40	actgttcaca tttttgata	20
45	<210> 1091 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1091 caaactgttc acatttttg	20

	<210> 1092	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1092	
	ctacaaactg ttcacatttt	20
20	<210> 1093	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1093	
	ggcctacaaa ctgttcacat	20
40	<210> 1094	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1094	
55	gtgggcctac aaactgttca	20
	<210> 1095	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1095	
15	taagtgggcc tacaactgt	20
	<210> 1096	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1096	
30	ctgtaagtg gcctacaac	20
	<210> 1097	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1097	
50	taactgtaag tgggcctaca	20
	<210> 1098	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1098	
10	cattaactgt aagtgggcct	20
	<210> 1099	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1099	
	tctcattaac tgtaagtggg	20
30	<210> 1100	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1100	
45	tttctcatt aactgtaagt	20
	<210> 1101	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1101 ttcttttctc attaactgta	20
5	<210> 1102 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1102 atcttctttt ctcattaact	20
25	<210> 1103 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1103	
40	gcaatcttct tttctatta	20
45	<210> 1104 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1104 attgcaatct tcttttctca	20

	<210> 1105	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1105	
	tcaattgcaa tcttcttttc	20
20	<210> 1106	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1106	
35	taatcaattg caatcttctt	20
	<210> 1107	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1107	
	gcataatcaa ttgcaatctt	20
55	<210> 1108	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1108	
	caggcataat caattgcaat	20
15	<210> 1109	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1109	
	tagcaggcat aatcaattgc	20
30	<210> 1110	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1110	
	acctagcagg cataatcaat	20
50	<210> 1111	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1111 aaaacctagc aggcataatc	20
10	<210> 1112 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1112 gataaaacct agcaggcata	20
30	<210> 1113 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1113 ttggataaaa cctagcaggc	20
50	<210> 1114 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1114	
	cctttggata aaacctagca	20
5	<210> 1115	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1115	
20	taacctttgg ataaaaccta	20
	<210> 1116	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1116	
	tggtaacctt tggataaaac	20
40	<210> 1117	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1117	
55	atttggtaac cttggataa	20
	<210> 1118	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1118	
15	aataatttggg aaccttggga	20
	<210> 1119	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1119	
35	gtaaataattt ggtaaccttt	20
	<210> 1120	
40	<211> 20 <212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1120 atggtaaata ttggtaacc	20
55	<210> 1121	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1121	
10	ccaatggtaa atatttgga	20
	<210> 1122	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1122	
30	tatccaatgg taaatatttg	20
	<210> 1123	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1123	
	ccttatccaa tggtaaatat	20
50	<210> 1124	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1124	
	tacccttatc caatggtaaa	20
10	<210> 1125	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1125	
	taataccctt atccaatggt	20
25	<210> 1126	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1126	
	gtttaatacc ctatccaat	20
45	<210> 1127	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1127	
	aaggtttaat acccttatcc	20
5	<210> 1128	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1128	
20	aataagggtt aataccctta	20
	<210> 1129	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1129	
	gataataagg tttaataccc	20
40	<210> 1130	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1130	
55	ctggataata aggtttaata	20
	<210> 1131	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1131	
15	gttctggata ataaggttta	20
	<210> 1132	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1132	
35	gatgttctgg ataataaggt	20
	<210> 1133	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1133 ctagatgttc tggataataa	20
	<210> 1134	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1134	
10	taactagatg ttctggataa	20
	<210> 1135	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1135	
30	gattaactag atgttctgga <210> 1136	20
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1136 aatgattaac tagatgttct	20
	<210> 1137	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1137	
5	agtaatgatt aactagatgt	20
	<210> 1138	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1138 ggaagtaatg attaactaga	20
	<210> 1139	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1139	
40	tttgaagta atgattaact	20
	<210> 1140	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1140	
	tagtttggaa gtaatgatta	20

	<210> 1141	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1141	
	gtctagttg gaagtaatga	20
20	<210> 1142	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1142	
35	agtgtagt ttggaagtaa	20
	<210> 1143	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1143	
55	aatagtgct agttggaag	20
	<210> 1144	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1144 gtaaatagtg tctagttgg	20
15	<210> 1145	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1145	
30	tgtgtaaata gtgtctagtt	20
	<210> 1146	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1146 gagtgtgtaa atagtgcta	20
50	<210> 1147	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1147	
	atagagtgtg taaatagtgt	20
10	<210> 1148	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1148	
	tccatagagt gtgtaaataag	20
30	<210> 1149	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1149	
45	ccttccatag agtgtgtaaa	20
	<210> 1150	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1150	
5	ccgcctcca tagagtgtgt	20
	<210> 1151	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1151	
	taccgcctt ccatagagtg	20
25	<210> 1152	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1152	
40	atataccgc ctccataga	20
45	<210> 1153	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1153	

	ataatatacc cgccttccat	20
5	<210> 1154 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1154 tatataatat acccgcttc	20
20	<210> 1155 <211> 20 <212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність <220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1155	
35	tcttatataa tatacccgcc	20
40	<210> 1156 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1156	
55	ctctcttata taatataccc	20
	<210> 1157 <211> 20	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1157 tttctctctt atataatata	20
15	<210> 1158	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1158 ttgtttctct cttatataat	20
35	<210> 1159	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1159 gtgttggttc tctctatat	20
50	<210> 1160	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1160	
	tatgtgttgt ttctcttta	20
10	<210> 1161	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1161	
	cgctatgtgt tgttctctc	20
30	<210> 1162	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1162	
	tgacccaca aatgaggcgc	20
45	<210> 1163	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1163	
	tggtgaccса саааатgagg	20
5	<210> 1164	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1164	
	atatggtgac ccасаааатg	20
	<210> 1165	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1165	
	аgаатatggt gaccсасааа	20
40	<210> 1166	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1166	
	ссааgаатat ggtgaccсac	20

	<210> 1167	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1167	
15	ttcccaagaa tatggtgacc	20
	<210> 1168	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1168	
	ttgttcccaa gaatatggtg	20
35	<210> 1169	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1169	
	atcttgtcc caagaatatg	20
55	<210> 1170	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1170	
10	tagatcttgt tcccaagaat	20
	<210> 1171	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25		
	<400> 1171	
	ctgtagatct tgtcccaag	20
30		
	<210> 1172	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45		
	<400> 1172	
	atgctgtaga tctgtgtccc	20
	<210> 1173	
50		
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1173 cccatgctgt agatcttggt	20
	<210> 1174	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1174	
25	tgcccatgc tgtagatctt	20
	<210> 1175	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1175 ttctgccccca tgctgtagat	20
	<210> 1176	
45	<211> 20	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1176	

	agattctgcc ccatgctgta	20
5	<210> 1177 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1177	
20	gaaagattct gccccatgct	20
25	<210> 1178 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1178 gtggaaagat tctgccccat	20
40	<210> 1179 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1179	
55	ctggtggaaa gattctgcc	20
	<210> 1180	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1180	
15	ttgctggtgg aaagattctg	20
	<210> 1181	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1181	
	ggattgctgg tggaaagatt	20
35	<210> 1182	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1182	
	agaggattgc tggaggaaag	20
55	<210> 1183	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1183	
10	cccagaggat tgctggtgga	20
	<210> 1184	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1184	
	aatcccagag gattgctggt	20
30	<210> 1185	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1185	
	aagaatccca gaggattgct	20
50	<210> 1186	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1186 ggaaagaatc ccagaggatt	20
10	<210> 1187 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1187	
25	tcgggaaaga atccsagagg	20
	<210> 1188	
30	<211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1188 tggtcgggaa agaatcccag	20
45	<210> 1189 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1189	

	tggtggtcgg gaaagaatcc	20
5	<210> 1190 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1190	
20	aactggtggt cgggaagaа	20
25	<210> 1191 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1191 tccaactggt ggtcgggaаа	20
40	<210> 1192 <211> 20 <212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність <220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1192	
55	ggatccaact ggtggtcggg	20
	<210> 1193	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1193	
15	gctggatcca actggtggtc <210> 1194	20
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1194 aaggctggat ccaactggtg	20
	<210> 1195	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1195	
50	ctgaaggctg gatccaactg	20
	<210> 1196	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1196 gctctgaagg ctggatccaa	20
10	<210> 1197 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1197 tttgctctga aggctggatc	20
30	<210> 1198 <211> 20 <212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1198 gtgtttgctc tgaaggctgg	20
50	<210> 1199 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1199 gctgtgttg ctctgaaggc	20
5	<210> 1200 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1200 ttgctgtgt ttgctctgaa	20
25	<210> 1201 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1201	
40	ggatttgctg tgttgctct <210> 1202	20
45	<211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1202 tctggatttg ctgtgttg	20

	<210> 1203	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1203	
	caatctggat ttgctgtgtt	20
20	<210> 1204	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1204	
	tcccaatctg gatttgctgt	20
35		
	<210> 1205	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45		
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50		
	<400> 1205	
	aagtcccaat ctggatttgc	20
55		
	<210> 1206	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1206	
	ttgaagtccc aatctggatt	20
15	<210> 1207	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1207	
30	ggattgaagt cccaatctgg	20
	<210> 1208	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1208	
	ttgggattga agtcccaatc	20
50	<210> 1209	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1209	
	ttgttgggat tgaagtccca	20
10	<210> 1210	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1210	
	tccttgttg gattgaagtc	20
30	<210> 1211	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1211	
	gtgtccttgt tgggattgaa	20
50	<210> 1212	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1212 caggtgtcct tgttgggatt	20
5	<210> 1213 <211> 20	
10	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1213 ggccaggtgt ccttgttggg	20
25	<210> 1214 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1214	
40	tctggccagg tgccttgtt	20
45	<210> 1215 <211> 20 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1215 cagctcctac ctgttggcg	20

	<210> 1216	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1216	
	ctccagctcc tacctgttg	20
20	<210> 1217	
	<211> 20	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1217	
35	atgctccagc tcctacctg	20
	<210> 1218	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1218	
	cgaatgctcc agctcctacc	20
55	<210> 1219	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1219	
	gcccgaaatgc tccagctcct	20
15	<210> 1220	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1220	
	ccagcccgaa tgctccagct	20
30	<210> 1221	
	<211> 20	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1221	
	aacccagccc gaatgctcca	20
50	<210> 1222	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1222	
	tgaaacccag cccgaatgct	20
10	<210> 1223	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1223	
25	gggtgaaacc cagcccgaat	20
	<210> 1224	
	<211> 20	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1224	
	aaaggcctcc gtgcggtggg	20
45	<210> 1225	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1225	
	ссаааaggcc tccgtgcggt	20

<210> 1226
 5 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 10
 <220>
 <223> Синтетичний олігонуклеотид
 15
 <400> 1226
 ассссaaaаg gcctccgtgc 20
 20
 <210> 1227
 <211> 20
 25 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 30
 <220>
 <223> Синтетичний олігонуклеотид
 35
 <400> 1227
 тссассссaa aaggcctccg 20
 40
 <210> 1228
 <211> 20
 45 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 50
 <220>
 <223> Синтетичний олігонуклеотид
 55
 <400> 1228
 ggctccaccc saaaaggcct 20
 <210> 1229

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1229	
15	gagggctcca ccccaaaagg	20
	<210> 1230	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1230	
35	cctgagggct ccacccaaa <210> 1231	20
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1231 gagcctgagg gctccacccc	20
	<210> 1232	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1232		
10	cctgagcctg agggctccac	20	
	<210> 1233		
15	<211> 20		
	<212> ДНК		
20	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
25	<400> 1233		
	tgccctgagc ctgagggctc	20	
30	<210> 1234		
	<211> 20		
	<212> ДНК		
35	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1234		
45	gtatgccctg agcctgaggg	20	
	<210> 1235		
50	<211> 20		
	<212> ДНК		
55	<213> Штучна послідовність		
	<220>		

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1235 gtagtatgcc ctgagcctga	20
10	<210> 1236 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1236 ttttagtat gccctgagcc	20
25	<210> 1237 <211> 20	
30	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1237 aagttttag tatgccctga	20
45	<210> 1238 <211> 20	
50	<212> ДНК <213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1238	

	gcaaagtttg tagtatgccc	20
5	<210> 1239 <211> 20 <212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1239	
20	ctggcaaagt ttgtagtatg	20
25	<210> 1240 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1240	
40	ttgctggcaa agttttagt	20
45	<210> 1241 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1241 gatttgctgg caaagtttgt	20
	<210> 1242	

	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1242	
15	gcggattgc tggcaaagtt	20
	<210> 1243	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1243	
35	gaggcggatt tgctggcaaa	20
	<210> 1244	
	<211> 20	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1244	
	caggaggcgg atttgctggc	20
	<210> 1245	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1245	
10	aggcaggagg cggatttgct	20
	<210> 1246	
15	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1246	
	tggaggcagg aggcggattt	20
	<210> 1247	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1247	
45	tggtggaggc aggaggcgga	20
	<210> 1248	
50	<211> 20	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1248 gattggtgga ggcaggaggc	20
10	<210> 1249 <211> 20 <212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність <220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1249 ggcgattggt ggaggsagga	20
25	<210> 1250 <211> 20 <212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1250 tctggcgatt ggtggaggca	20
45	<210> 1251 <211> 20 <212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність <220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1251	

	ctgtctggcg attggtggag	20
	<210> 1252	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1252	
	ttcctgtctg gcgattggtg	20
20	<210> 1253	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1253	
35	gccttctgt ctggcgattg	20
	<210> 1254	
40	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1254	
	gctgccttc tgtctggcga	20
55	<210> 1255	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1255	
	taggctgcct tcctgtctgg	20
15	<210> 1256	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1256	
30	gggtaggctg ccttcctgtc	20
	<210> 1257	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1257	
	tcaaaggtgg agacagcggg	20
50	<210> 1258	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1258	
	ttctcaaagg tggagacagc	20
10	<210> 1259	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1259	
	tgtttctcaa aggtggagac	20
	<210> 1260	
30	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1260	
	gagtgtttct caaaggtgga	20
45	<210> 1261	
	<211> 20	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1261	
	gatgagtgtt tctcaaaggt	20
5	<210> 1262	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1262	
	gaggatgagt gtttctcaaa	20
	<210> 1263	
25	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1263	
	cctgaggatg agtgtttctc	20
40	<210> 1264	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1264	
	tggcctgagg atgagtgttt	20

	<210> 1265	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1265 gcatggcctg aggatgagtg	20
20	<210> 1266	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1266	
35	cactgcatgg cctgaggatg	20
40	<210> 1267	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1267 ttccactgca tggcctgagg	20
55	<210> 1268	
	<211> 20	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1268	
	gaattccact gcatggcctg	20
15	<210> 1269	
	<211> 20	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1269	
	gtggaattcc actgcatggc	20
35	<210> 1270	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1270	
	gttgtggaat tccactgcat	20
50	<210> 1271	
	<211> 20	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1271	
	aagggtgtgg aattccactg	20
10	<210> 1272	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1272	
	tgaaaggttg tggaattcca	20
30	<210> 1273	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1273	
45	cctgctggtg gctccagttc	20
	<210> 1274	
	<211> 42	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1274	
5	agagtctaga ctcgtggtgg acttctctca atttctagg gg	42
	<210> 1275	
10	<211> 26	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1275 tggatgtgtc tgcggcggtt tatcat	26
	<210> 1276	
25	<211> 27	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1276	
40	catcctgctg ctatgcctca tcttctt	27
	<210> 1277	
45	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1277	
	caaggatatgt tgcccgt	17

	<210> 1278	
	<211> 17	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1278	
15	tgtattccca tcccatc	17
	<210> 1279	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1279	
	cctatgggag tgggcctcag	20
35	<210> 1280	
	<211> 19	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1280	
	tggtcagtt tactagtgc	19
	<210> 1281	
	<211> 17	
	<212> ДНК	

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1281

gggctttccc ccactgt 17

<210> 1282

<211> 30

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1282

tcctctgccg atccatactg cggaactcct 30

<210> 1283

<211> 19

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1283

cgcacctctc tttagcgcg 19

<210> 1284

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1284

ggagtgtgga ttcgcac 17

<210> 1285

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1285

gaagaagaac tccctgcct 20

<210> 1286

<211> 159

<212> ДНК

<213> Hepatitis B virus

<400> 1286

5

ccagcaaатс gcctctctgc ctccaccaat cgccagacag gaaggcagcc taccccgctg 60 tctccacctt tgagaaacac
tcatcctcag gccatgcagt ggaattccac aaccttcac 120
caaactctgc aagatcccag agtgagaggc ctgtatttc 159

<210> 1287

<211> 37

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1287	
	tggtctcagtt tactagtgcc attgttcag tgggtcg	37
	<210> 1288	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1288	
	ctggagccac cagcagg	17
	<210> 1289	
	<211> 17	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1289	
	actggagcca ccagcag	17
20	<210> 1290	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1290	
5	aactggagcc accagca	17
	<210> 1291	
10	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1291 gaactggagc caccagc	17
	<210> 1292	
25	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1292	
40	actagtaaac tgagcca	17
	<210> 1293	
45	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1293	
	cactagtaaa ctgagcc	17

	<210> 1294	
	<211> 17	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1294	
	gcactagtaa actgagc	17
20	<210> 1295	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1295	
35	cgcagtatgg atcgga	17
40	<210> 1296	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1296	
55	ccgcagtatg gatcggc	17
	<210> 1297	
	<211> 17	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1297 tccgcagtat ggatcgg	17
	<210> 1298	
15	<211> 17	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1298	
30	ttccgcagta tggatcg	17
	<210> 1299	
35	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1299 gttccgcagt atggatc	17
50	<210> 1300	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1300	
	agttccgcag tatggat	17
10	<210> 1301	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1301	
25	gagttccgca gtatgga	17
	<210> 1302	
30	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1302	
	ggagttccgc agtatgg	17
45	<210> 1303	
	<211> 17	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

	<400> 1303	
	aggagttccg cagtatg	17
5	<210> 1304	
	<211> 17	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1304	
	aagcgaagtg cacacgg	17
25	<210> 1305	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
35	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1305	
40	gaagcgaagt gcacacg	17
45	<210> 1306	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1306	
	tgaagcgaag tgcacac	17

	<210> 1307	
5	<211> 17	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
15	<400> 1307 gtgaagcga gtgcaca	17
20	<210> 1308	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1308	
35	ggtgaagcga agtgcac	17
40	<210> 1309	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1309	
55	aggtgaagcg aagtgca	17
	<210> 1310 <211> 17	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1310 gaggtgaagc gaagtgc	17
15	<210> 1311	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1311	
30	agaggtgaag cgaagtg	17
	<210> 1312	
35	<211> 17	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид <400> 1312 cagaggtgaa gsgaagt	17
50	<210> 1313	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1313	
	gcagaggtga agcgaag	17
10	<210> 1314	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1314	
25	tgacagagtg aagcga	17
	<210> 1315	
30	<211> 17	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1315	
	gtgcagaggt gaagcga	17
45	<210> 1316	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1316	

	cggtgcagagg tgaagcg	17
5	<210> 1317	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1317	
20	acgtgcagag gtgaagc	17
	<210> 1318	
	<211> 16	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1318	
	tggagccacc agcagg	16
40	<210> 1319	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1319	
55	ctggagccac cagcag	16
	<210> 1320	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1320	
	actggagcca ccagca	16
15	<210> 1321	
	<211> 16	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1321	
	aactggagcc accagc	16
35	<210> 1322	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1322	
50	actagtaaac tgagcc	16
	<210> 1323	
55	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1323	
10	cactagtaaa ctgagc	16
	<210> 1324	
	<211> 16	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1324	
	gcactagtaa actgag	16
30	<210> 1325	
	<211> 16	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1325	
	cgcagtatgg atcggc	16
	<210> 1326	
50	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

5	<400> 1326 ccgcagtatg gatcgg	16
	<210> 1327	
10	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1327 tccgcagtat ggatcg	16
25	<210> 1328	
	<211> 16	
30	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1328 ttccgcagta tggatc	16
	<210> 1329	
45	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1329 gttccgcagt atggat	16

	<210> 1330	
5	<211> 16	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1330	
20	agttccgcag tatgga	16
	<210> 1331	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1331	
	gagttccgca gtatgg	16
40	<210> 1332	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1332	
55	ggagttccgc agtatg	16
	<210> 1333	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1333	
15	aggagtccg cagtat	16
	<210> 1334	
	<211> 16	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1334	
	agcgaagtgc acacgg	16
35	<210> 1335	
	<211> 16	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1335	
	aagcgaagtg cacacg	16
55	<210> 1336	
	<211> 16	
	<212> ДНК	

	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1336	
10	gaagcgaagt gcacac	16
	<210> 1337	
	<211> 16	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
25	<400> 1337	
	tgaagcgaag tgcaca	16
30	<210> 1338	
	<211> 16	
35	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1338	
	gtgaagcgaa gtgcac	16
50	<210> 1339	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1339 ggtgaagcga agtgca	16
	<210> 1340	
10	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1340	
25	aggtgaagcg aagtgc	16
	<210> 1341	
30	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1341 gaggtgaagc gaagtg	16
	<210> 1342	
45	<211> 16	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1342	
	agaggtgaag cgaagt	16

	<210> 1343	
5	<211> 16	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1343	
20	cagaggtgaa gcgaag	16
	<210> 1344	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна послідовність <220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1344 gcagaggtga agcga	16
	<210> 1345	
40	<211> 16	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1345	
55	tcagaggtg aagcga	16
	<210> 1346	
	<211> 16	

	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1346	
15	gtgcagaggt gaagcg <210> 1347	16
	<211> 16	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1347	
30	cgtgcagagg tgaagc	16
	<210> 1348	
35	<211> 16	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1348	
50	acgtgcagag gtgaag	16
	<210> 1349	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

5 <400> 1349

ggagttccgc agtatggatc 20

<210> 1350

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1350

acgtgcagag gtgaagcgaa 20

<210> 1351

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1351

cggtccttgg aggatgc 17

<210> 1352

<211> 30

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1352

ccgtgtgcac ttcgcttcac ctctgcacgt 30

<210> 1353

<211> 23

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1353

ggaggctgta ggcataaatt ggt 23

<210> 1354

<211> 30

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1354

agagtctaga ctcggtgtgg acttctctca 30
<210> 1355

<400> 1355

5

000

<210> 1356

10

<400> 1356

000

15

<210> 1357

<400> 1357

20

000

<210> 1358

25

<400> 1358

30

000

	<210> 1359	
	<211> 17	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1359	
15	tatatgatg atgtggt	17
	<210> 1360	
20	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
30	<400> 1360	
	tgccaagtgt ttgctga	17
35	<210> 1361	
	<211> 25	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
50	<400> 1361	
	tgccgatcca tactgcgga ctcct	25
55	<210> 1362	
	<211> 18	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
5	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
10	<400> 1362 cttttcacc tctgccta	18
	<210> 1363	
15	<211> 25	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1363	
30	ttcaagcctc caagctgtgc cttgg	25
	<210> 1364	
35	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
45	<400> 1364	
	aaatggcact agtaaa	16
50	<210> 1365	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна послідовність	
	<220>	

	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
5	<400> 1365 caaatggcac tagtaa	16
	<210> 1366	
10	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1366	
25	acaaatggca ctagta	16
	<210> 1367	
30	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
40	<400> 1367 aacaatggc actagt	16
	<210> 1368	
45	<211> 16	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1368	
	gaacaaatgg cactag	16

	<210> 1369	
5	<211> 16	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
15	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1369	
20	tgaacaaatg gcacta	16
	<210> 1370	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
35	<400> 1370 ctgaacaaat ggcact	16
40	<210> 1371	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
50	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1371	
55	actgaacaaa tggcac	16
	<210> 1372	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
10	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1372	
15	cactgaacaa atggca	16
	<210> 1373	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1373	
	cctgatgtga tgttccat g	21
	<210> 1374	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1374	
	aaacgccgca gacacatcca	20
	<210> 1375	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	

<400> 1375

gataaaacgc cgcagacaca 20

<210> 1376

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1376

atgataaaac gccgcagaca 20

<210> 1377

<211> 19

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1377

cacccaaggc acagcttgg 19

<210> 1378

<211> 21

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1378

gaatcctgat gtgatgttct c 21

<210> 1379

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1379

aatttatgcc tacagcct 18

<210> 1380

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1380

ссааагссас ссаagg 16

<210> 1381

5

<211> 21

<212> ДНК

10 <213> Штучна послідовність

<220>

15 <223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 1381

саааттстт атаagggtcg a 21

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Сполука, що містить одноланцюжковий модифікований олігонуклеотид, яка **відрізняється** тим, що вказаний одноланцюжковий модифікований олігонуклеотид складається з 20 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеоснов SEQ ID NO: 226, і містить:
- 30 сегмент геп, що складається із десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; сегмент крила 5', що складається із п'яти зв'язаних нуклеозидів; і сегмент крила 3', що складається із п'яти зв'язаних нуклеозидів; причому сегмент геп розташований між сегментом крила 5' і сегментом крила 3', при цьому кожний нуклеозид кожного сегмента крила містить 2'-О-метоксіетилловий цукор, причому кожний міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіоатним міжнуклеозидним зв'язком, де кожний цитозин є 5-метилцитозином.
- 35 2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука складається з одноланцюжкового модифікованого нуклеотиду.
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука є кон'югованою антисмисловою сполукою.

4. Композиція для лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розчинник.
5. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для виготовлення лікарського засобу для лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у суб'єкта, де захворювання, розлад або стан є жовтяницею, запаленням печінки, фіброзом печінки, запаленням, цирозом печінки, печінковою недостатністю, раком печінки, дифузним гепатоцелюлярним запальним захворюванням, гемофагоцитарним синдромом, серозним гепатитом, віремією HBV або захворюванням печінки, пов'язаним з трансплантацією.
6. Застосування композиції за п. 4 для виготовлення лікарського засобу для лікування HBV-пов'язаного захворювання, розладу або стану у суб'єкта, де захворювання, розлад або стан є жовтяницею, запаленням печінки, фіброзом печінки, запаленням, цирозом печінки, печінковою недостатністю, раком печінки, дифузним гепатоцелюлярним запальним захворюванням, гемофагоцитарним синдромом, серозним гепатитом, віремією HBV або захворюванням печінки, пов'язаним з трансплантацією.
7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для виготовлення лікарського засобу для зниження рівнів HBsAG у суб'єкта, інфікованого HBV.
8. Застосування композиції за п. 4 для виготовлення лікарського засобу для зниження рівнів HBsAG у суб'єкта, інфікованого HBV.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601