

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091125** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.11

(22) Дата подачи заявки
2018.11.09

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ SNCA

(31) **62/584,009**

(32) **2017.11.09**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/060097**

(87) **WO 2019/164562 2019.08.29**

(88) **2019.11.07**

(71) Заявитель:
ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Кордашевич Холли, Сингх Приям,
Фрайер Сьюзан М., Коул Трейси А.**
(US)

(74) Представитель:

**Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Гизатуллина
Е.М., Строкова О.В., Лебедев В.В.,
Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Парамонова К.В. (RU)**

(57) Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности мРНК SNCA в клетке или у животного, а также в некоторых случаях для снижения количества белка альфа-синуклеина в клетке или у животного. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции пригодны для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и признаки включают двигательную дисфункцию, агрегацию альфа-синуклеина, нейродегенерацию, снижение когнитивных функций и деменцию. Такие нейродегенеративные заболевания включают болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, истинную вегетативную недостаточность, множественную системную атрофию, нейронопатическую болезнь Гоше и болезнь Альцгеймера.

A1

202091125

202091125

A1

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ SNCA

Перечень последовательностей

Данная заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла BIOL0289WOSEQ_ST25.txt, созданного 18 октября 2018 года, размер которого составляет 712 кб. Информация в электронном формате перечня последовательностей полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности мРНК альфа-синуклеина (SNCA) в клетке или у животного, а также в некоторых случаях для снижения количества белка альфа-синуклеина в клетке или у животного. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции полезны для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и признаки включают двигательную дисфункцию, агрегацию альфа-синуклеина, нейродегенерацию, снижение когнитивных функций и деменцию. Такие нейродегенеративные заболевания включают болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, истинную вегетативную недостаточность, множественную системную атрофию, нейронопатическую болезнь Гоше и болезнь Альцгеймера.

Уровень техники

Альфа-синуклеин представляет собой небольшой, высокочarged белок из 140 аминокислотных остатков, преимущественно экспрессируемый в нейронах центральной нервной системы (ЦНС), где он локализуется в пресинаптических терминалях в непосредственной близости от синаптических везикул (Iwai, et al., Neuron. 1995. 14: 467-475). Альфа-синуклеин кодируется геном SNCA. Альфа-синуклеин может связываться с липидными мембранами, образуя амфипатические α -спирали, как показано *in vitro* (Davidson, et al., J. Biol. Chem. 1998. 273: 9443-9449). Хотя функция альфа-синуклеина все еще недостаточно изучена, некоторые исследования предполагают, что он участвует в модуляции синаптической передачи, плотности синаптических везикул и пластичности нейронов (Cabin et al., J. Neurosci. 2002. 22: 8797-8807). Было также высказано предположение, что альфа-синуклеин может иметь функцию шаперона, о чем свидетельствует его эффективность в предотвращении агрегации белков в анализах *in vitro* (Souza et al., FEBS Lett. 2000. 474: 116-119). Кроме того, анализы *in vivo* демонстрируют, что шаперонная активность альфа-синуклеина играет важную роль в стимулировании сборки комплекса SNARE, который необходим для высвобождения нейромедиатора в пресинаптических терминалях мозга (Burré et al., Science. 329: 1663-1667). Снижение сборки комплекса SNARE связано с неврологическим нарушением, что указывает на связь между агрегатами пресинаптического альфа-синуклеина и нейродегенерацией (Kramer and Schulz-Schaeffer, J. Neurosci. 2007. 27: 1405-1410). Модели нокаутных по альфа-синуклеину мышей не являются летальными, а морфология мозга у них не повреждена, что свидетельствует о том, что альфа-синуклеин не требуется для развития нейронов, и/или о том, что имеются компенсаторные пути (Abeliovich et al., Neuron. 2000. 25: 239-252).

Неправильная укладка, агрегация и фибриллизация альфа-синуклеина вовлечены в качестве критических факторов при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Паркинсона,

вариант болезни Альцгеймера с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, деменцию с тельцами Леви, и множественную системную атрофию (Schulz-Schaeffer *Acta Neuropathol.* 2010. 120: 131-143; Yoshida. *Neuropathology.* 2007. 27: 484-493). В каждом из этих случаев белок альфа-синуклеина неправильно укладывается и собирается в агрегаты в тельцах Леви и нейритах Леви (Uversky. *J. Neurochem.* 2007. 103: 17-37). Несколько недавних исследований продемонстрировали, что липидные среды, которые способствуют укладке альфа-синуклеина, также ускоряют агрегацию альфа-синуклеина, предполагая, что липидная конформация альфа-синуклеина может иметь отношение к неправильной укладке альфа-синуклеина при нейродегенеративных заболеваниях (Conway et al., *Science.* 2001. 294: 6-9; Lee et al., *J. Biol. Chem.* 2002. 277: 671-678). Было показано, что мутации в положении 53, где аланин заменен на треонин, и в положении 30, где аланин заменен на пролин, приводят к тому, что альфа-синуклеин находится в состоянии статистического клубка, так что агрегация происходит с большей вероятностью (Clayton and George, *J. Neurosci.* 1999. 58: 120-129).

В настоящее время отсутствуют приемлемые варианты лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, истинная вегетативная недостаточность, множественная системная атрофия, нейронопатическая болезнь Гоше и болезнь Альцгеймера. Поэтому целью данного изобретения является обеспечение соединений, способов и фармацевтических композиций для лечения таких заболеваний.

Сущность изобретения

Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности мРНК SNCA, а также в определенных вариантах осуществления для снижения количества белка альфа-синуклеина в клетке или у животного. В определенных вариантах осуществления у животного имеется нейродегенеративное заболевание. В определенных вариантах осуществления у животного имеется болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, истинная вегетативная недостаточность, множественная системная атрофия, нейронопатическая болезнь Гоше или болезнь Альцгеймера. В определенных вариантах осуществления соединения, полезные для снижения экспрессии мРНК SNCA, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, полезные для снижения экспрессии мРНК SNCA, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды.

Также предложены способы, полезные для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, истинную вегетативную недостаточность, множественную системную атрофию, нейронопатическую болезнь Гоше и болезнь Альцгеймера. В определенных вариантах осуществления симптом или признак включают двигательную дисфункцию, агрегацию альфа-синуклеина, нейродегенерацию, снижение когнитивных функций и деменцию. В определенных вариантах осуществления облегчение этих симптомов приводит к улучшению двигательной функции, уменьшению агрегатов альфа-синуклеина, уменьшенной нейродегенерации и/или уменьшенной деменции.

Подробное описание сущности изобретения

Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными, и не являются ограничительными. В данной

документе применение форм единственного числа включает также и множественное число, если явно не указано иное. Как используется в данном документе применение «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, применение термина «включение», а также других форм, например, «включает» и «включительно», является неограничивающим. Кроме того, такие термины, как «элемент» или «компонент» охватывают как элементы, так и компоненты, содержащие одну единицу, и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие заявленный предмет. Все документы или части документов, приведенные в данной заявке, включая, но не ограничиваясь ими, патенты, заявки на патент, статьи, книги и научные труды прямо включены в данный документ посредством ссылки на части документа, обсуждаемые в данном документе, а также на документы во всей их полноте.

Определения

За исключением конкретных определений, номенклатура, используемая в связи с описанными в данном документе процедурами и методами аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, является хорошо известной и широко используемой в данной области техники. В тех случаях, когда это разрешено, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, а также другие данные, упомянутые в данном описании, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения:

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используемый в данном документе термин «2'-дезоксинуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-Н(Н) дезоксирибозный сахарный фрагмент, который обнаружен в природных дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное азотистое основание или может содержать азотистое основание РНК (урацил).

Используемый в данном документе термин «2'-замещенный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-замещенный сахарный фрагмент. Используемый в данном документе термин «2'-замещенный» по отношению к сахарному фрагменту означает сахарный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну 2'-замещающую группу, отличную от Н или ОН.

Используемый в данном документе термин «5-метилцитозин» означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в положении 5. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное азотистое основание.

Используемый в данном документе термин «введение» означает обеспечение фармацевтического агента животному.

Используемый в данном документе термин «животное» означает человека или отличное от человека животное.

Используемый в данном документе термин «антисмысловая активность» означает любое обнаруживаемое и/или измеримое изменение, связанное с гибридизацией антисмыслового соединения с его целевой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность представляет собой уменьшение количества или экспрессии целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, по сравнению с уровнями целевой нуклеиновой кислоты или уровнями целевого белка в отсутствие антисмыслового соединения.

Используемый в данном документе термин «антисмысловое соединение» означает олигомерное соединение, способное обеспечить по меньшей мере одну антисмысловую активность.

Используемый в данном документе термин «ослабление» применительно к лечению означает облегчение по меньшей мере одного симптома по сравнению с тем же симптомом в отсутствие лечения. В определенных вариантах осуществления ослабление представляет собой уменьшение тяжести или частоты симптома или задержки наступления или замедления прогрессирования тяжести или частоты симптома. В определенных вариантах осуществления симптом или признак представляют собой двигательную дисфункцию, агрегацию альфа-синуклеина, нейродегенерацию, снижение когнитивных функций и/или деменцию. В определенных вариантах осуществления облегчение этих симптомов приводит к улучшению двигательной функции, уменьшению агрегатов альфа-синуклеина, уменьшенной нейродегенерации и/или уменьшенной деменции.

Используемый в данном документе термин «бициклический нуклеозид» или «БНК» означает нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.

Используемый в данном документе термин «бициклический сахар» или «бициклический сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, содержащий два кольца, причем второе кольцо образовано через мостик, соединяющий два атома в первом кольце, тем самым образуя бициклическую структуру. В определенных вариантах осуществления первое кольцо бициклического сахарного фрагмента представляет собой фуранозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент не содержит фуранозильный фрагмент.

Используемый в данном документе термин «расщепляемый фрагмент» означает связь или группу атомов, которые расщепляются в физиологических условиях, например, внутри клетки, животного или человека.

Используемый в данном документе термин «комплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает, что по меньшей мере 70 % азотистых оснований олигонуклеотида или его одной или более областей и азотистых оснований другой нуклеиновой кислоты или ее одной или более областей способны к образованию водородной связи между собой, когда последовательность азотистых оснований олигонуклеотида и другая нуклеиновая кислота выровнены в противоположных направлениях. Комплементарные азотистые основания означают азотистые основания, которые способны образовывать водородные связи друг с другом. Комплементарные пары азотистых оснований включают аденин (А) и тимин (Т), аденин (А) и урацил (U), цитозин (С) и гуанин (G), 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G). Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны иметь комплементарные азотистые основания при каждом нуклеозиде. Скорее, допускаются некоторые несовпадения. Используемый в данном документе термин «полностью комплементарный» или «на 100 % комплементарный» по отношению к олигонуклеотидам означает, что олигонуклеотиды комплементарны другому олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте при каждом нуклеозиде олигонуклеотида.

Используемый в данном документе термин «группа конъюгата» означает группу атомов, которая прямо или косвенно связана с олигонуклеотидом. Группы конъюгата включают фрагмент конъюгата и линкер конъюгата, который присоединяет фрагмент конъюгата к олигонуклеотиду.

Используемый в данном документе термин «линкер конъюгата» означает группу атомов, содержащую по меньшей мере одну связь, которая соединяет фрагмент конъюгата с олигонуклеотидом.

Используемый в данном документе термин «фрагмент конъюгата» означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду через линкер конъюгата.

Используемый в данном документе термин «смежный» в контексте олигонуклеотида относится к нуклеозидам, азотистым основаниям, сахарным фрагментам или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, «смежные азотистые основания» означают азотистые основания, которые непосредственно примыкают друг к другу в последовательности.

Используемый в данном документе термин «затрудненный этил» или «сEt» или «сEt-модифицированный сахар» означает β -D-рибозил бициклический сахарный фрагмент, где второе кольцо бициклического сахара образовано через мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод β -D-рибозил сахарного фрагмента, где мостик имеет формулу 4'-CH(CH₃)-O-2', и где метильная группа мостика находится в S-конфигурации.

Используемый в данном документе термин «сEt-нуклеотид» означает нуклеозид, содержащий сEt-модифицированный сахар.

Используемый в данном документе термин «хирально обогащенная популяция» означает множество молекул с идентичной молекулярной формулой, в котором количество или процентное содержание молекул в популяции, которые имеют конкретную стереохимическую конфигурацию в конкретном хиральном центре, превышает количество или процент ожидаемых молекул, которые имеют ту же конкретную стереохимическую конфигурацию в том же конкретном хиральном центре в популяции, если конкретный хиральный центр был стереослучайным. Хирально обогащенные совокупности молекул, имеющих несколько хиральных центров внутри каждой молекулы, могут содержать один или более стереослучайных хиральных центров. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой соединения, содержащие модифицированные олигонуклеотиды.

Используемый в данном документе термин «гэпмер» означает модифицированный олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую множество нуклеозидов, которые способствуют расщеплению с помощью РНКазы H, расположенную между внешними областями, содержащими один или более нуклеозидов, причем содержащиеся во внутренней области нуклеозиды химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, которые содержатся во внешних областях. Внутренняя область может быть названа «гэпом», а внешние области могут быть названы «крыльями». Если не указано иное, «гэпмер» относится к сахарному мотиву. Если не указано иное, сахарные фрагменты нуклеозидов гэпа гэпмера представляют собой немодифицированный 2'-дезоксирибозил. Таким образом, термин «МОЕ-гэпмер» указывает на гэпмер, имеющий сахарный мотив 2'-МОЕ-нуклеозидов в обоих крыльях и гэп 2'-дезоксинуклеозидов. Если не указано иное, МОЕ-гэпмер может содержать одну или более модифицированных межнуклеозидных связей и/или модифицированных азотистых оснований, и такие модификации необязательно соответствуют паттерну гэпмера последовательности сахарных модификаций.

Используемый в данном документе термин «область горячих точек мутагенеза» представляет собой ряд азотистых оснований в целевой нуклеиновой кислоте, поддающихся опосредованному олигомерным соединением уменьшению в количестве или активности целевой нуклеиновой кислоты.

Используемый в данном документе термин «гибридизация» означает спаривание или отжиг комплементарных олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Не ограничиваясь конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридации включает образование водородных связей, которое может представлять собой образование уотсон-криковских, хугстиновских и обратных хугстиновских водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями.

Используемый в данном документе термин «межнуклеозидная связь» представляет собой ковалентную связь между смежными нуклеозидами в олигонуклеотиде. Используемый в данном документе термин «модифицированная межнуклеозидная связь» означает любую межнуклеозидную связь, отличную от фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. «Фосфоротиоатная межнуклеозидная связь» представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода фосфодиэфирной межнуклеозидной связи замещает атом серы.

Используемый в данном документе термин «линкер-нуклеозид» означает нуклеозид, который прямо или косвенно связывает олигонуклеотид с фрагментом конъюгата. Линкер-нуклеозиды расположены внутри линкера конъюгата в олигомерном соединении. Линкер-нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотидной части олигомерного соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

Используемый в данном документе термин «небициклический модифицированный сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, который содержит модификацию, такую как заместитель, которая не образует мостик между двумя атомами сахара с образованием второго кольца.

Используемый в данном документе термин «несовпадающее» или «некомплементарное» относится к азотистому основанию первого олигонуклеотида, которое не комплементарно соответствующему азотистому основанию второго олигонуклеотида или целевой нуклеиновой кислоты, когда первый и второй олигонуклеотид выровнены.

Используемый в данном документе термин «МОЕ» означает метоксиэтил. «2'-МОЕ» или «2'-МОЕ-модифицированный сахар» означает группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃ вместо группы 2'-ОН рибозил сахарного фрагмента.

Используемый в данном документе термин «2'-МОЕ нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Используемый в данном документе термин «мотив» означает паттерн немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, азотистых оснований и/или межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

Используемый в данном документе термин «мРНК» означает РНК-транскрипт, который кодирует белок и включает пре-мРНК и зрелую мРНК, если не указано иное.

Используемый в данном документе термин «нейродегенеративное заболевание» означает патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов, включая гибель нейронов. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, истинную вегетативную недостаточность, множественную системную атрофию, нейронопатическую болезнь Гоше и болезнь Альцгеймера.

Используемый в данном документе термин «азотистое основание» означает немодифицированное азотистое основание или модифицированное азотистое основание. Используемый в данном документе термин «немодифицированное азотистое основание» представляет собой аденин (А), тимин (Т), цитозин (С), урацил (U) и гуанин (G). Используемый в данном документе термин «модифицированное азотистое основание» представляет собой группу атомов, отличных от немодифицированных А, Т, С, U или G, способных к спариванию с по меньшей мере одним немодифицированным азотистым основанием. «5-метилцитозин» представляет собой модифицированное азотистое основание. Универсальное основание представляет собой модифицированное азотистое основание, которое может спариваться с любым из пяти немодифицированных азотистых оснований. Используемый в данном документе термин

«последовательность азотистых оснований» означает порядок смежных азотистых оснований в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде, не зависящий от какой-либо модификации сахара или модификации межнуклеозидной связи.

Используемый в данном документе термин «нуклеозид» означает соединение, содержащее азотистое основание и сахарный фрагмент. Азотистое основание и сахарный фрагмент, каждый, независимо, не модифицирован или модифицирован. Используемый в данном документе термин «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий модифицированное азотистое основание и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают нуклеозиды, которые лишены азотистого основания. «Связанные нуклеозиды» представляют собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывную последовательность (т.е. между связанными нуклеозидами нет дополнительных нуклеозидов).

Используемый в данном документе термин «олигомерное соединение» означает олигонуклеотид и, необязательно, одну или более дополнительных субструктур, таких как группа конъюгата или концевая группа. Олигомерное соединение может быть спарено со вторым олигомерным соединением, которое комплементарно первому олигомерному соединению или может быть не спарено. «Одноцепочечное олигомерное соединение» представляет собой неспаренное олигомерное соединение. Термин «олигомерный дуплекс» означает дуплекс, образованный двумя олигомерными соединениями, имеющими комплементарные последовательности азотистых оснований. Каждое олигомерное соединение олигомерного дуплекса может называться «дуплексным олигомерным соединением».

Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид» означает цепь связанных нуклеозидов, связанных через межнуклеозидные связи, где каждый нуклеозид и межнуклеозидная связь могут быть модифицированными или немодифицированными. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-50 связанных нуклеозидов. Используемый в данном документе термин «модифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, где по меньшей мере один нуклеозид или межнуклеозидная связь модифицированы. Используемый в данном документе термин «немодифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который не содержит каких-либо модификаций нуклеозидов или модификаций межнуклеозидных связей.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель» означает любое вещество, подходящее для применения при введении животному. Некоторые такие носители позволяют составлять фармацевтические композиции в виде, например, таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензии и пастилки для перорального приема субъектом. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель представляет собой стерильную воду, стерильный физиологический раствор, стерильный буферный раствор или стерильную искусственную спинномозговую жидкость.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли соединений. Фармацевтически приемлемые соли сохраняют желаемую биологическую активность исходного соединения и не оказывают на него нежелательного токсического воздействия.

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, подходящих для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может содержать олигомерное соединение и стерильный водный раствор. В определенных вариантах осуществления

фармацевтическая композиция проявляет активность в анализе свободного поглощения в определенных клеточных линиях.

Используемый в данном документе термин «пролекарство» означает терапевтический агент в форме вне организма, которая превращается в другую форму внутри животного или его клеток. Обычно превращению пролекарства внутри животного способствует воздействие фермента (например, эндогенного или вирусного фермента) или химических веществ, присутствующих в клетках или тканях, и/или воздействие физиологических условий.

Используемый в данном документе термин «уменьшение или ингибирование количества или активности» относится к снижению или блокаде экспрессии на уровне транскрипции или транскрипционной активности по отношению к экспрессии на уровне транскрипции или транскрипционной активности в необработанном или контрольном образце и необязательно указывает на полное устранение экспрессии на уровне транскрипции или транскрипционной активности.

Используемый в данном документе термин «соединение РНКи» означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, через RISC или Ago2 для модуляции целевой нуклеиновой кислоты и/или белка, кодируемого целевой нуклеиновой кислотой. Соединения РНКи включают, но не ограничиваются ими, двуцепочечную миРНК, одноцепочечную РНК (оцРНК) и микроРНК, включая микроРНК-миметики. В определенных вариантах осуществления соединения РНКи модулирует количество, активность и/или сплайсинг целевой нуклеиновой кислоты. Термин соединения РНКи исключает антисмысловые соединения, которые действуют через РНКазу H.

Используемый в данном документе термин «самокомплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется с самим собой.

Используемый в данном документе термин «стандартный клеточный анализ» означает анализ, описанный в Примере 10, и его подходящие варианты.

Используемый в данном документе термин «стандартный анализ in vivo» означает эксперимент, описанный в Примере 22, и его подходящие варианты.

Используемый в данном документе термин «стереослучайный хиральный центр» в контексте популяции молекул с одинаковой молекулярной формулой означает хиральный центр, имеющий случайную стереохимическую конфигурацию. Например, в популяции молекул, содержащих стереослучайный хиральный центр, число молекул, имеющих (S)-конфигурацию стереослучайного хирального центра, может быть, но не обязательно, таким же, как число молекул, имеющих (R)-конфигурацию стереослучайного хирального центра. Стереохимическая конфигурация хирального центра считается случайной, если она является результатом метода синтеза, который не предназначен для контроля стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Используемый в данном документе термин «сахарный фрагмент» означает немодифицированный сахарный фрагмент или модифицированный сахарный фрагмент. Используемый в данном документе термин «немодифицированный сахарный фрагмент» означает 2'-ОН(Н) рибозильный фрагмент, который обнаружен в РНК («немодифицированный сахарный фрагмент РНК»), или 2'-Н(Н) дезоксирибозильный фрагмент, который обнаружен в ДНК («немодифицированный сахарный фрагмент ДНК»). Немодифицированные сахарные фрагменты имеют один водород в каждом из положений 1', 3' и 4', кислород в положении 3' и два атома водорода в положении 5'. Используемый в данном документе термин «модифицированный сахарный

фрагмент» или «модифицированный сахар» означает модифицированный фуранозил сахарный фрагмент или заменитель сахара.

Используемый в данном документе термин «заменитель сахара» означает модифицированный сахарный фрагмент, отличающийся от фуранозильного фрагмента, который может связывать азотистое основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, группа конъюгата или концевая группа в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие заменители сахара, могут быть включены в одно или более положений в олигонуклеотиде, и такие олигонуклеотиды способны гибридизироваться с комплементарными олигомерными соединениями или с целевыми нуклеиновыми кислотами.

Используемый в данном документе термин «целевая нуклеиновая кислота» и «целевая РНК» означает нуклеиновую кислоту, на которую воздействует сконструированное антисмысловое соединение.

Используемый в данном документе термин «целевая область» означает часть целевой нуклеиновой кислоты, с которой гибридизует сконструированное олигомерное соединение.

Используемый в данном документе термин «концевая группа» означает химическую группу или группу атомов, которые ковалентно связаны с концом олигонуклеотида.

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтический эффект у животного. Например, терапевтически эффективное количество ослабляет симптом заболевания.

Данное описание обеспечивает следующие неограничивающие пронумерованные варианты осуществления:

Вариант осуществления 1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность азотистых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16 или 17 азотистых оснований любой из SEQ ID NO: 2193, 1703, 28-1702, 1704 -2192 и 2194-2793.

Вариант осуществления 2. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность азотистых оснований, комплементарную по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежным азотистым основаниям:

участка азотистых оснований равной длины 50915-50943 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 19630-19656 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 28451-28491 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 48712-48760 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 23279-23315 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 20964-21018 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 22454-22477 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 72294-72321 в SEQ ID NO: 2;
участка азотистых оснований равной длины 20549-20581 в SEQ ID NO: 2; или
участка азотистых оснований равной длины 27412-27432 в SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 3. Олигомерное соединение по варианту осуществления 1 или 2, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых

оснований, которая на по меньшей мере 80 %, 85 %, 90 %, 95 % или 100 % комплементарна любой из последовательностей азотистых оснований SEQ ID NO: 1-6, при измерении по всей последовательности азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида.

5 Вариант осуществления 4. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид.

Вариант осуществления 5. Олигомерное соединение по варианту осуществления 4, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент.

10 Вариант осуществления 6. Олигомерное соединение по варианту осуществления 5, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.

15 Вариант осуществления 7. Олигомерное соединение по варианту осуществления 6, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, имеющий мостик 2'-4', причем мостик 2'-4' выбирают из $-\text{O}-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

Вариант осуществления 8. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 4-7, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий небициклический модифицированный сахарный фрагмент.

20 Вариант осуществления 9. Олигомерное соединение по варианту осуществления 8, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент, содержащий 2'-МОЕ-модифицированный сахар или 2'-ОМе-модифицированный сахар.

25 Вариант осуществления 10. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 4-9, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара.

Вариант осуществления 11. Олигомерное соединение по варианту осуществления 10, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара, выбранный из морфолина и ПНК.

30 Вариант осуществления 12. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный мотив, содержащий:

5'-область, состоящую из 1-5 связанных нуклеозидов 5'-области;

центральную область, состоящую из 6-10 связанных нуклеозидов центральной области; и

3'-область, состоящую из 1-5 связанных нуклеозидов 3'-области; причем

35 каждый из нуклеозидов 5'-области и каждый из нуклеозидов 3'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов центральной области содержит немодифицированный 2'-дезоксирибозил сахарный фрагмент.

- Вариант осуществления 13. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-12, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.
- 5 Вариант осуществления 14. Олигомерное соединение по варианту осуществления 13, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.
- Вариант осуществления 15. Олигомерное соединение по варианту осуществления 13 или 14, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.
- 10 Вариант осуществления 16. Олигомерное соединение по варианту осуществления 13 или 15, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.
- Вариант осуществления 17. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 13, 15 или 16, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой или
- 15 фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, или фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.
- Вариант осуществления 18. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированное азотистое основание.
- Вариант осуществления 19. Олигомерное соединение по варианту осуществления 18,
- 20 отличающееся тем, что модифицированное азотистое основание представляет собой 5-метилцитозин.
- Вариант осуществления 20. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30, 12-22, 12-20, 14-20, 15-25, 16-20, 18-22 или 18-20 связанных нуклеозидов.
- Вариант осуществления 21. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления
- 25 1-20, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 или 20 связанных нуклеозидов.
- Вариант осуществления 22. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-21, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.
- Вариант осуществления 23. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления
- 30 1-21, содержащее группу конъюгата, содержащую фрагмент конъюгата и линкер конъюгата.
- Вариант осуществления 24. Олигомерное соединение по варианту осуществления 23, отличающееся тем, что группа конъюгата содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 лиганда GalNAc.
- Вариант осуществления 25. Олигомерное соединение по варианту осуществления 23 или 24, отличающееся тем, что линкер конъюгата состоит из одинарной связи.

Вариант осуществления 26. Олигомерное соединение по варианту осуществления 24, отличающееся тем, что линкер конъюгата является расщепляемым.

Вариант осуществления 27. Олигомерное соединение по варианту осуществления 26, отличающееся тем, что линкер конъюгата содержит 1-3 линкер-нуклеозида.

5 Вариант осуществления 28. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 23-27, отличающееся тем, что группа конъюгата присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.

10 Вариант осуществления 29. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 23-27, отличающееся тем, что группа конъюгата присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 30. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-29, содержащее концевую группу.

15 Вариант осуществления 31. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-30, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.

Вариант осуществления 32. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-26 или 28-30, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкер-нуклеозидов.

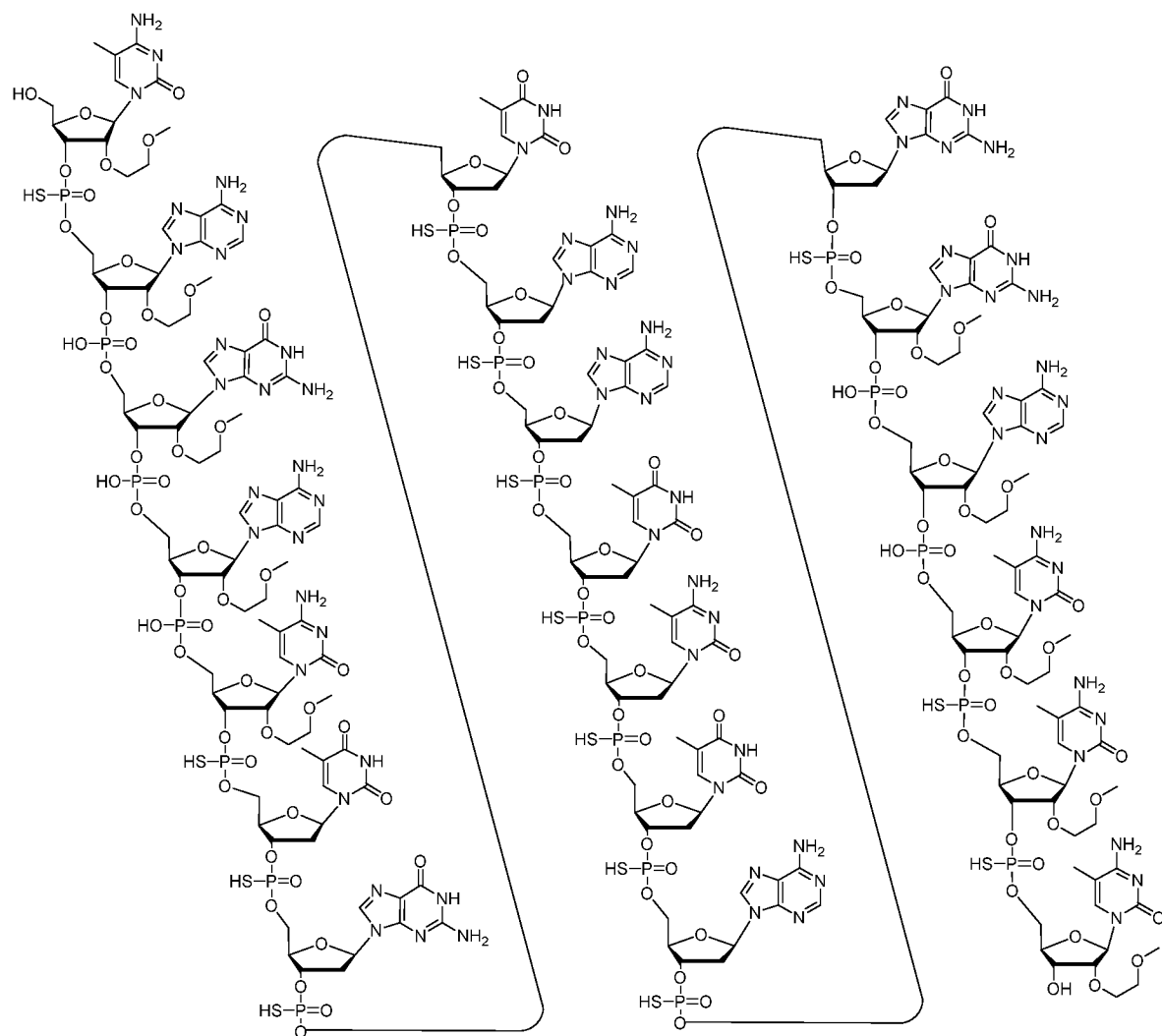
Вариант осуществления 33. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-30 или 32.

20 Вариант осуществления 34. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 1-32 или олигомерного дуплекса по варианту осуществления 33.

25 Вариант осуществления 35. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или олигомерный дуплекс по варианту осуществления 33 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 36.
формуле:

Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей



(SEQ ID NO: 1887)

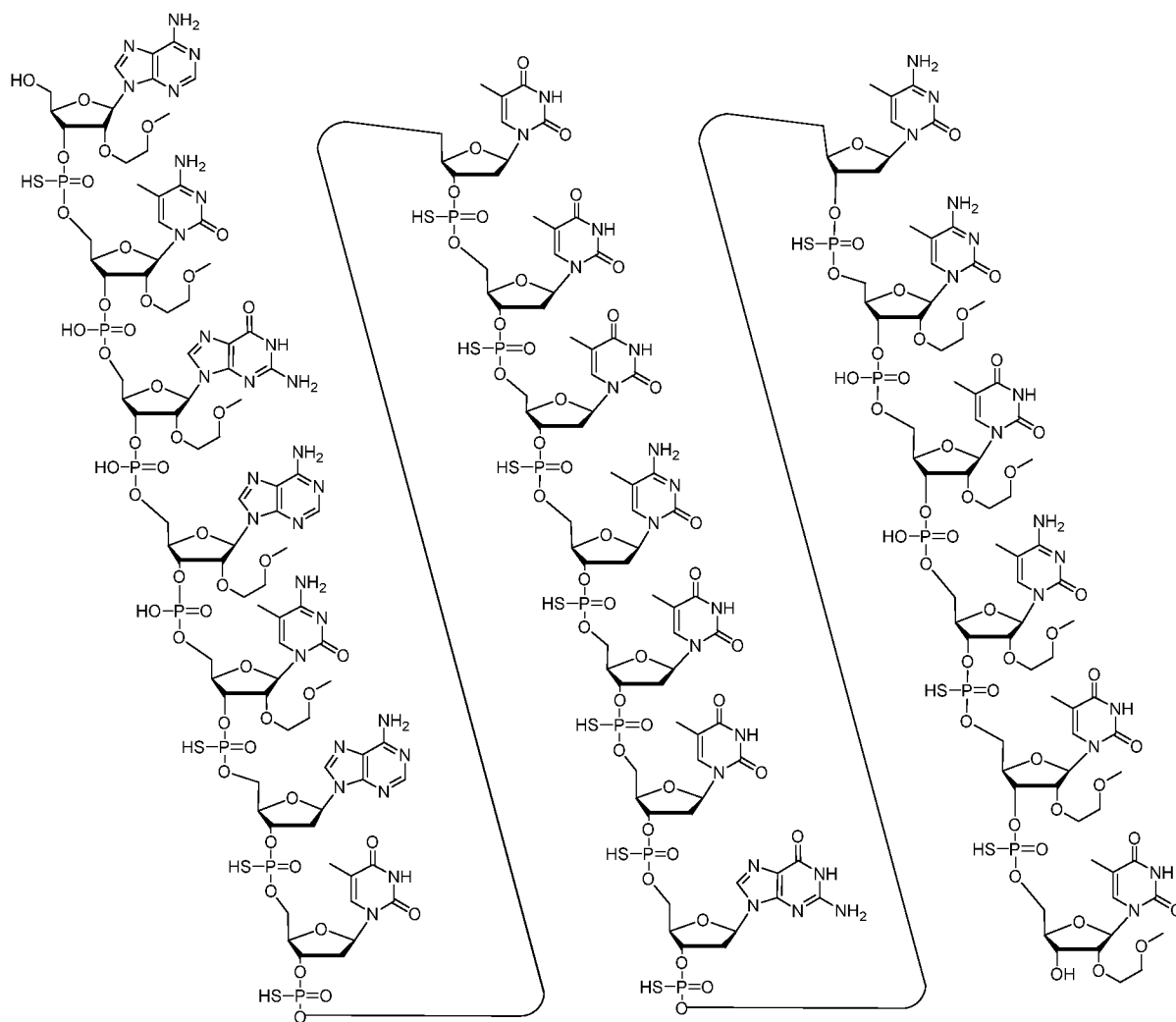
5 или его соль.

В соответствии с определениями и описанием, приведенными в данном документе, соединение по варианту осуществления 36 может быть получено путем преднамеренного контроля стереохимии любой, всех или ни одной из связей.

Вариант осуществления 37.

Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей

формуле:



(SEQ ID NO: 2166)

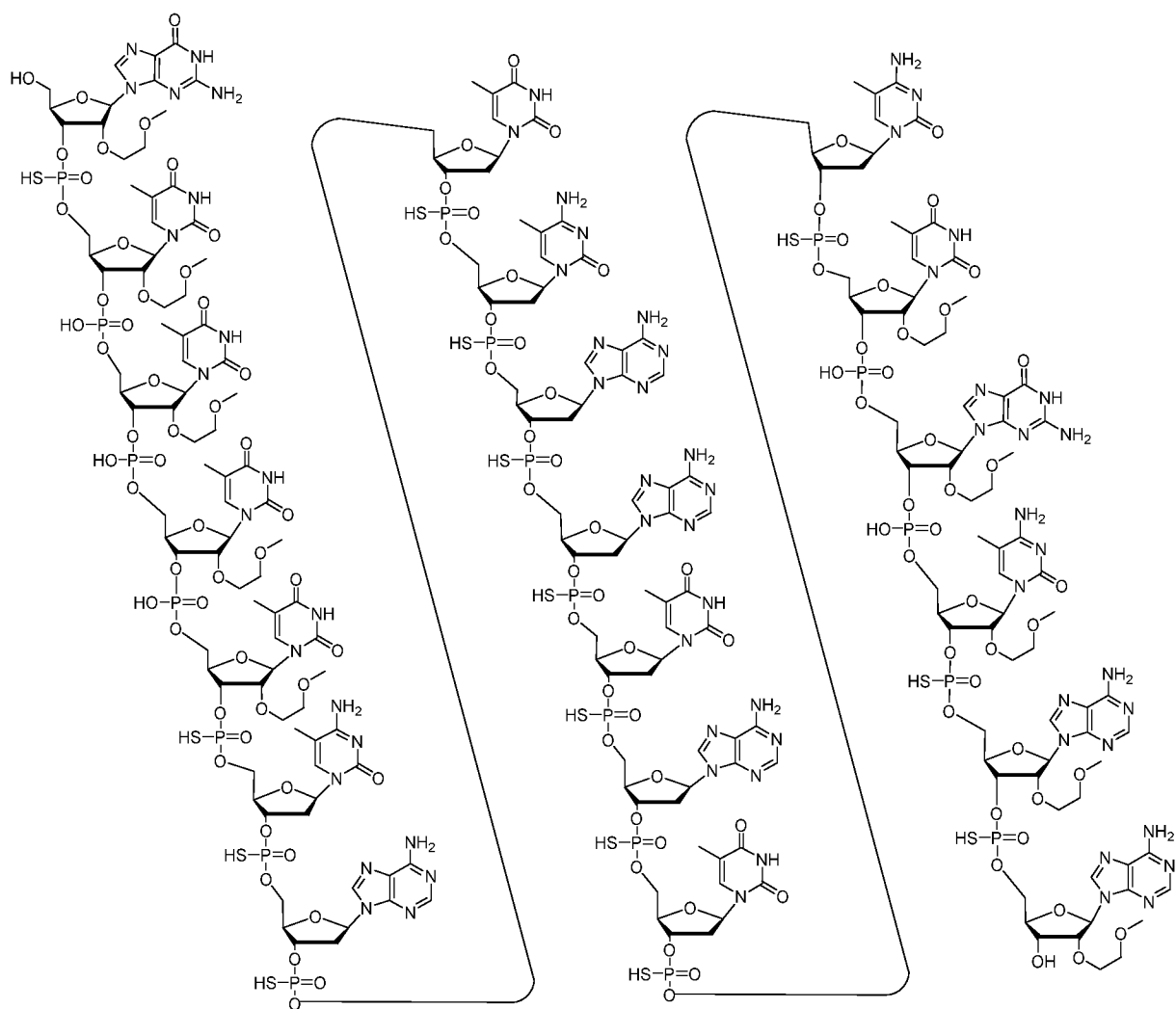
5 или его соль.

В соответствии с определениями и описанием, приведенными в данном документе, соединение по варианту осуществления 37 может быть получено путем преднамеренного контроля стереохимии любой, всех или ни одной из связей.

Вариант осуществления 38.

Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей

формуле:



(SEQ ID NO: 2193)

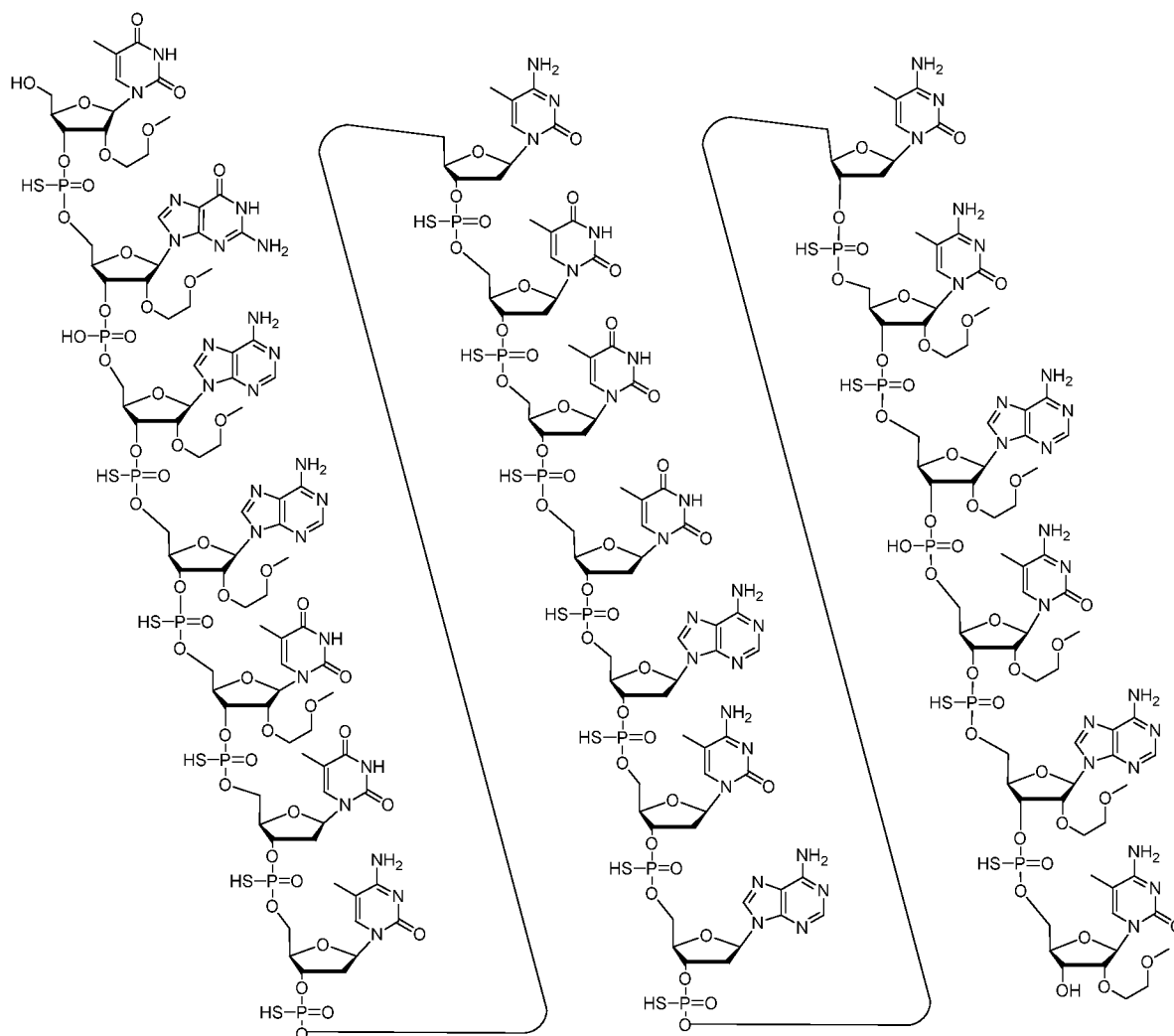
5 или его соль.

В соответствии с определениями и описанием, приведенными в данном документе, соединение по варианту осуществления 38 может быть получено путем преднамеренного контроля стереохимии любой, всех или ни одной из связей.

Вариант осуществления 39.

Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей

формуле:



(SEQ ID NO: 1639)

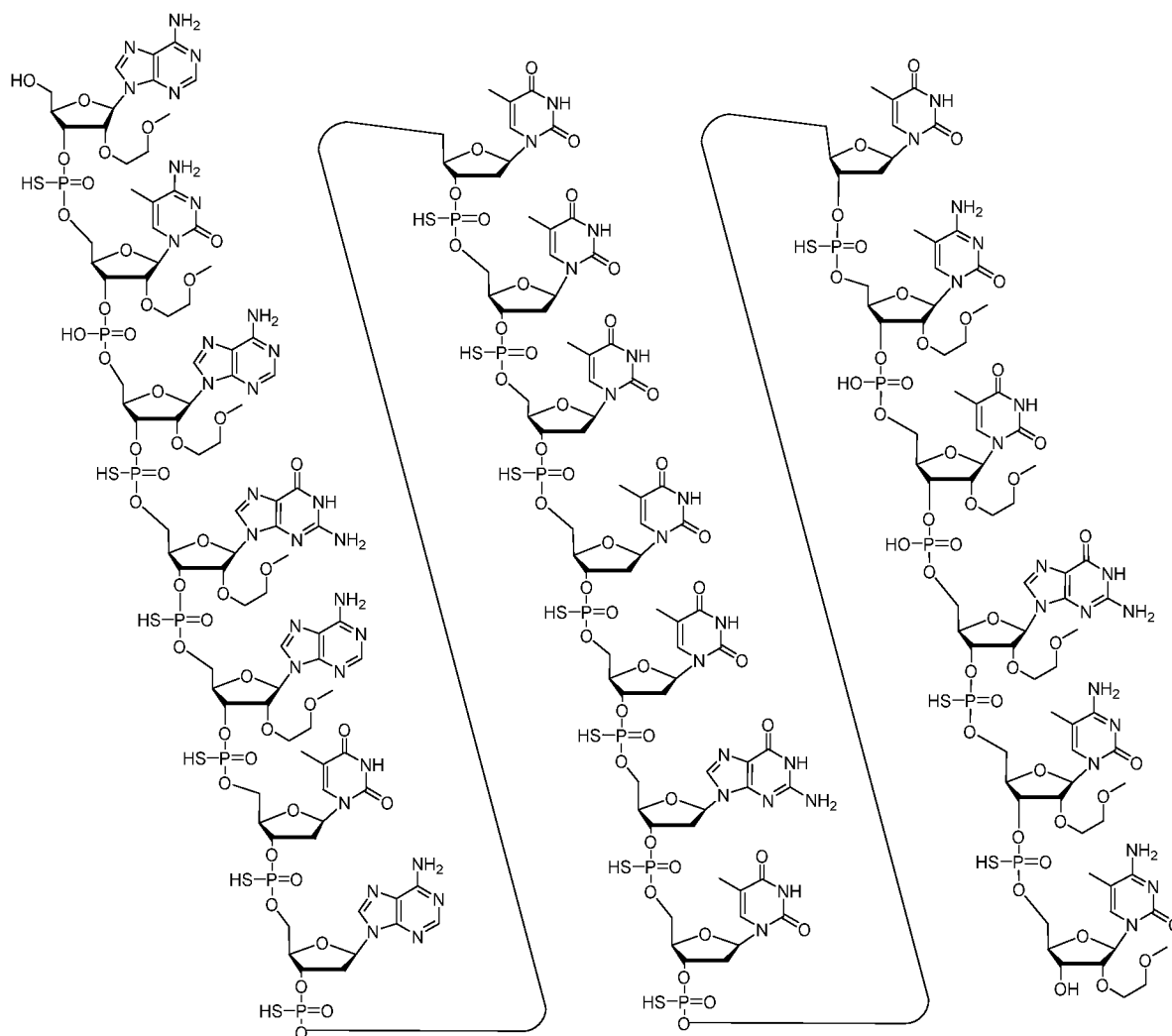
или его соль.

- 5 В соответствии с определениями и описанием, приведенными в данном документе, соединение по варианту осуществления 39 может быть получено путем преднамеренного контроля стереохимии любой, всех или ни одной из связей.

Вариант осуществления 40.

Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей

формуле:



(SEQ ID NO: 1703)

5 или его соль.

В соответствии с определениями и описанием, приведенными в данном документе, соединение по варианту осуществления 40 может быть получено путем преднамеренного контроля стереохимии любой, всех или ни одной из связей.

10 Вариант осуществления 41. Модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 36-40, который представляет собой натриевую соль соединения данной формулы.

Вариант осуществления 42. Хирально обогащенная популяция модифицированного олигонуклеотида по любому из вариантов осуществления 36-40, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

15 Вариант осуществления 43. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 42, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Sp).

- Вариант осуществления 44. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 42, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (*Rp*).
- 5 Вариант осуществления 45. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 42, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи
- 10 Вариант осуществления 46. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 45, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (*Sp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.
- Вариант осуществления 47. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 45, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (*Rp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.
- 15 Вариант осуществления 48. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 45, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (*Rp*) в одной конкретной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и конфигурацию (*Sp*) в каждой из оставшихся фосфоротиоатных межнуклеозидных связей.
- 20 Вариант осуществления 48. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 42 или варианту осуществления 45, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в конфигурациях *Sp*, *Sp*, и *Rp*, в направлении 5'-3'.
- 25 Вариант осуществления 49. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 42 или варианту осуществления 45, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в конфигурациях *Sp*, *Sp*, и *Rp*, в направлении 5'-3'.
- Вариант осуществления 50. Хирально обогащенная популяция олигомерных соединений по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.
- 30 Вариант осуществления 51. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 36-40 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.
- Вариант осуществления 52. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 51, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость.

Вариант осуществления 53. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 50, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция по существу состоит из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости.

5 Вариант осуществления 54. Способ, включающий введение животному фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 35 или 51-53.

Вариант осуществления 55. Способ лечения заболевания, связанного с SNCA, включающий введение индивидууму, имеющему или подверженному риску развития заболевания, связанного с SNCA, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 35 или 51-53; и таким образом осуществляя лечение заболевания, связанного с SNCA.

10 Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, отличающийся тем, что заболевание, связанное с SNCA, представляет собой нейродегенеративное заболевание.

15 Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 56, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой любое из болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, истинной вегетативной недостаточности, множественной системной атрофии, нейронопатической болезни Гоше и болезни Альцгеймера.

Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 56, отличающийся тем, что по меньшей мере один симптом или признак нейродегенеративного заболевания ослабляют.

20 Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 58, отличающийся тем, что симптом или признак представляют собой двигательную дисфункцию, агрегацию альфа-синуклеина, нейродегенерацию, снижение когнитивных функций и деменцию.

I. Некоторые олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигомерные соединения, содержащие олигонуклеотиды, которые состоят из связанных нуклеозидов. Олигонуклеотиды могут представлять собой немодифицированные олигонуклеотиды (РНК или ДНК) или могут представлять собой модифицированные олигонуклеотиды. Модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну модификацию относительно немодифицированной РНК или ДНК. То есть модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеозид (содержащий модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное азотистое основание) и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

A. Некоторые модифицированные нуклеозиды

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

1. Некоторые сахарные фрагменты

35 В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небикачические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой бикачические или трикачические сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные

сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. Такие заменители сахара могут содержать одну или более замен, соответствующих заменам других типов модифицированных сахарных фрагментов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты, содержащие фуранозильное кольцо с одной или более замещающими группами, ни одна из которых не соединяет два атома фуранозильного кольца с образованием бициклической структуры. Такие немостиковые заместители могут находиться в любом положении фуранозила, включая, но не ограничиваясь этим, заместители в положениях 2', 4' и/или 5'. В определенных вариантах осуществления один или более немостиковых заместителей небициклических модифицированных сахарных фрагментов являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими: 2'-F, 2'-OCH₃ («ОМе» или «О-метил»), и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ («МОЕ»). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбирают из следующего: галоген, аллил, amino, азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀ алкокси, O-C₁-C₁₀ замещенный алкокси, O-C₁-C₁₀ алкил, O-C₁-C₁₀ замещенный алкил, S-алкил, N(R_m)-алкил, O-алкенил, S-алкенил, N(R_m)-алкенил, O-алкинил, S-алкинил, N(R_m)-алкинил, O-алкиленил-O-алкил, алкинил, алкарил, аралкил, O-алкарил, O-аралкил, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) или OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, amino защитную группу или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил, и группы 2'-замещающие группы, описанные в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. Некоторые варианты осуществления этих 2'-замещающих групп могут быть дополнительно замещены одной или более замещающими группами, независимо выбранными из следующего: гидроксил, amino, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро (NO₂), тиол, тиаалкокси, тиаалкил, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил. Примеры 4'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими: 5'-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахарные фрагменты содержат более одного немостикового сахарного заместителя, например, 2'-F-5'-метил сахарные фрагменты и модифицированные сахарные фрагменты и модифицированные нуклеозиды, описанные в Migawa et al., WO 2008/101157 и Rajeev et al., US2013/0203836.).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий немостиковую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, и N-замещенного ацетамида (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, amino защитную группу или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил.

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

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небиициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарную группу, содержащую немостиковую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCH₃, и OCH₂CH₂OCH₃.

Некоторые модифицированные сахарные фрагменты содержат заместитель, который связывает два атома фуранозильного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклического сахарного фрагмента. В некоторых таких вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозного кольца. Примеры таких 4'-2'-мостиковых сахарозаменителей включают, но не ограничиваются: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' («LNA»), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' («ENA»), 4'-CH(CH₃)-O-2' (упоминаемый как «затрудненный этил» или «сEt»), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' («затрудненный MOE» или «сMOE») и их аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457, и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' и их аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' и их аналоги (см., например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см., например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см., например, Zhou, et al., *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' и их аналоги (см. например, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2', и 4'-CH₂-N(R)-O-2', где каждый из R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил (см., например, Imanishi et al., U.S. 7427672).

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

где:

x равен 0, 1, или 2;

n равен 1, 2, 3, или 4;

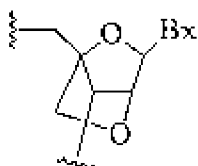
каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C₅-C₇ алициклический радикал, замещенный C₅-C₇ алициклический радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил (S(=O)₂-J₁), или сульфоксил (S(=O)-J₁); и

каждый из J₁ и J₂ независимо представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил, замещенный C₁-C₁₂ алкил, C₂-C₁₂ алкенил, замещенный C₂-C₁₂ алкенил, C₂-C₁₂ алкинил, замещенный C₂-C₁₂ алкинил, C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоксил, замещенный C₁-C₁₂ аминоксил, или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны в данной области техники, см., например, Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; 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.*, 20017, 129, 8362-8379; Wengel et al., U.S. 7053207; Imanishi et al., U.S. 6268490; Imanishi et al. U.S. 6770748; Imanishi et al., U.S. RE44779; Wengel et al., U.S. 6794499; Wengel et al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133; Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; и Ramasamy et al., U.S. 6525191; Torsten et al., WO

2004/106356; Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; и патентные публикации США №№ Allerson et al., US2008/0039618 и Migawa et al., US2015/0191727.

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



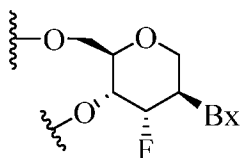
LNA (β -D-конфигурация) α -L-LNA (α -L-конфигурация)
мостик = 4'-CH₂-O-2' мостик = 4'-CH₂-O-2'

α -L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') или α -L-LNA бициклические нуклеозиды были включены в олигонуклеотиды, которые продемонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общие описания бициклических нуклеозидов включают обе изомерные конфигурации. Когда в приведенных в данном документе примерах вариантов осуществления идентифицируют положения конкретных бициклических нуклеозидов (например, LNA или cEt), то они находятся в β -D-конфигурации, если не указано иное.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты содержат один или более немостиковых сахарных заместителей и один или более мостиковых сахарных заместителей (например, 5'-замещенных и 4'-2'-мостиковых сахаров).

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. В некоторых таких вариантах осуществления атом кислорода сахарного фрагмента заменяют, например, на атом серы, углерода или азота. В некоторых таких вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые заместители, как описано в данном документе. Например, некоторые заменители сахара содержат 4' атом серы и замещение в положении 2' (см., например, Bhat et al., U.S. 7875733 и Bhat et al., U.S. 7939677) и/или в положении 5'.

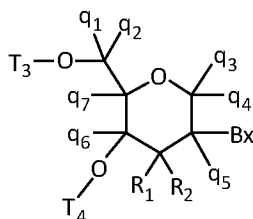
В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат кольца, содержащие не более 5 атомов. Например, в определенных вариантах осуществления заменитель сахара содержит шестичленный тетрагидропиран («ТНП»). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированы или замещены. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают, но не ограничиваются этим, гекситолнуклеиновую кислоту («HNA»), аниолнуклеиновую кислоту («ANA»), маннитолнуклеиновую кислоту («MNA») (см., например, Leumann, C.J. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), фтор-HNA:



F-HNA

(«F-HNA», см., например Swayze et al., U.S. 8088904; Swayze et al., U.S. 8440803; Swayze et al., U.S. 8796437; и Swayze et al., U.S. 9005906; F-HNA может также упоминаться как F-ТНР или 3'-фтортетрагидропиран), и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения ТНР, имеющие формулу:

5



где независимо для каждого из указанных модифицированных ТНР-нуклеозидов:

Bx представляет собой фрагмент в виде азотистого основания;

Каждый из T₃ и T₄ независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, или один из T₃ и T₄ представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТНР-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, а другой из T₃ и T₄ представляет собой H, гидроксильную защитную группу, связанную группу конъюгата или 5'- или 3'-концевую группу;

10

каждый из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, замещенный C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, или замещенный C₂-C₆ алкинил; и

каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из следующего: водород, галоген, замещенный или незамещенный алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, и CN, где X представляет собой O, S или NJ₁, и каждый J₁, J₂, и J₃ независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

15

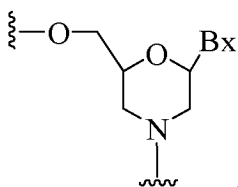
В определенных вариантах осуществления предложены модифицированные ТНР-нуклеозиды, где q₁, каждый из q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ отличается от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления представлены модифицированные ТНР-нуклеозиды, где один из R₁ R₂ представляет собой F. В определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой F и R₂ представляет собой H, в определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метокси и R₂ представляет собой H, а в определенных вариантах осуществления R₁ представляет собой метоксиэтокси и R₂ представляет собой H.

20

В определенных вариантах осуществления, заменители сахара содержат кольца, имеющие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, были описаны нуклеозиды, содержащие морфолиносахарные фрагменты, и их применение в олигонуклеотидах (см., например, Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444; и Summerton et al., U.S. 5034506). В контексте данного документа термин «морфолино» означает заменитель сахара, имеющий следующую структуру:

25

30



В определенных вариантах осуществления морфолино могут быть модифицированными, например, путем добавления или изменения разных замещающих групп по сравнению с вышеприведенной структурой морфолино. Такие заменители сахара упоминаются в данном документе как «модифицированные морфолино».

В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат ациклические фрагменты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические заменители сахара, включают, но не ограничиваются ими: пептидо-нуклеиновую кислоту («ПНК»), ациклическую бутилнуклеиновую кислоту (см., например, Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), и нуклеозиды и олигонуклеотиды, описанные в Manoharan et al., WO 2011/133876.

В данной области техники известно много других бициклических и трициклических сахарных кольцевых систем и кольцевых систем с заменителем сахара, которые могут быть использованы в модифицированных нуклеозидах).

2. Некоторые модифицированные азотистые основания

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих немодифицированное азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированное азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, которые не содержат азотистое основание, называемые нуклеозидом с удаленным азотистым основанием.

В определенных вариантах осуществления модифицированные азотистые основания выбирают из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2, N-6 и O-6 замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные азотистые основания выбраны из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинала (-C≡C-CH₃) урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности 5-брома, 5-трифторметила, 5-галоурацила и 5-галоцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-дезагуанина, 7-дезааденина, 3-дезагуанина, 3-дезааденина, 6-N-бензоладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил 4-N-бензоилцитозина, 5-метил 4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, смешанных оснований, увеличенных в размере оснований и фторсодержащих оснований. Дополнительные модифицированные азотистые основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтокси)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-кольцо). Модифицированные азотистые основания могут также включать те, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменяют на другие гетероциклы, например, 7-дезааденин, 7-дезагуанозин, 2-аминопиридин и 2-пиридон. Другие азотистые основания включают те, которые описаны в Merigan et al., U.S. 3687808, те, которые описаны в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science*

And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch *et al.*, *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и те, которые описаны в главах 6 и 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

- 5 Публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных азотистых оснований, а также других модифицированных азотистых оснований, включают без ограничения, Manohara et al., US2003/0158403; Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255;
- 10 Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al., U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S. 5587469; Froehler et al., U.S. 5594121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., 6166199; и Matteucci et al., U.S. 6005096.
- 15

3. Некоторые модифицированные межнуклеозидные связи

- В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны вместе с использованием любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяют по наличию или отсутствию атома фосфора. Типичные
- 20 фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваются ими, фосфаты, которые содержат фосфодиэфирную связь («P=O») (также называемые немодифицированными или природными связями), фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и фосфоротиоаты («P=S») и фосфородитиоаты («HS-P=S»). Типичные межнуклеозидные связывающие группы, не содержащие фосфор, включают, но не ограничиваются ими, метиленметиличио (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), тиодифир, тионокарбамат (-O-
- 25 C(=O)(NH)-S-); силоксан (-O-SiH₂-O-); и N,N'-диметилгидразин (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-).
- Модифицированные межнуклеозидные связи, по сравнению с природными фосфатными связями, могут быть использованы для изменения, как правило, увеличения резистентности к нуклеазе олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, могут быть
- 30 получены в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Способы получения межнуклеозидных связей, содержащих и не содержащих фосфор, хорошо известны специалистам в данной области техники.

- Типичные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают, но не ограничиваются ими, алкилфосфонаты и фосфоротиоаты. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, могут быть получены в виде популяций
- 35 модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в качестве популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфоротиоатные связи в определенных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, где все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. Такие модифицированные
- 40 олигонуклеотиды могут быть получены с использованием синтетических способов, которые приводят к случайной селекции стереохимической конфигурации каждой фосфоротиоатной связи. Тем не менее, как хорошо известно специалистам в данной области техники, каждый отдельный фосфоротиоат каждой

отдельной молекулы олигонуклеотида имеет определенную стереоконфигурацию. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают

модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или более конкретных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В

5 определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70 %

молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80 % молекул в популяции. В определенных

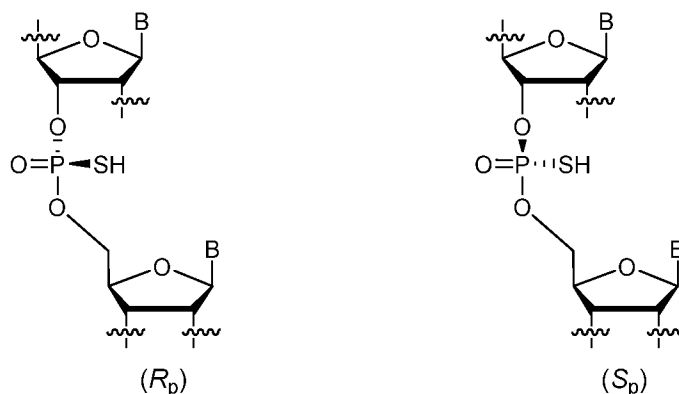
10 вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90 % молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99 % молекул в популяции. Такие хирально обогащенные популяции модифицированных олигонуклеотидов могут быть

получены с использованием синтетических способов, известных в данной области техники, например,

15 способов, описанных в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014), и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный

фосфоротиоат в конфигурации (*Sp*). В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по

20 меньшей мере один фосфоротиоат в конфигурации (*Rp*). В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (*Rp*) и/или (*Sp*) фосфоротиоаты, содержат одну или более из следующих формул, соответственно, где «В» обозначает азотистое основание:



Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов,

25 описанные в данном документе, могут быть стереослучайными или могут быть в определенной стереохимической конфигурации.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают, без ограничения, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, ММІ (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), амид-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), амид-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'),

30 формацеталь (3'-O-CH₂-O-5'), метоксипропил, и тиоформацеталь (3'-S-CH₂-O-5'). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, включающие силоксан (диалкилсилоксан),

карбоксилатный эфир, карбоксамид, сульфид, эфир сульфокислоты и амиды (см., например: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; главы 3 и 4, 40-65). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие смешанные N, O, S и CH₂ составляющие.

В. Некоторые мотивы

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления модифицированные, немодифицированные и по-разному модифицированные сахарные фрагменты, азотистые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида определяют паттерн или мотив. В определенных вариантах осуществления каждый из паттернов сахарных фрагментов, азотистых оснований и межнуклеозидных связей являются независимыми друг от друга. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид может быть описан по его сахарному мотиву, мотиву азотистых оснований и/или мотиву межнуклеозидных связей (как используется в данном документе, мотив азотистых оснований описывает модификации азотистых оснований независимо от последовательности азотистых оснований).

1. Некоторые сахарные мотивы

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или более типов модифицированных сахарных и/или немодифицированных сахарных фрагментов, упорядоченных вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или сахарном мотиве. В определенных случаях такие сахарные мотивы включают, но не ограничиваются ими, любые модификации сахара, обсуждаемые в данном документе.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей гэмперный мотив, который определяется двумя внешними областями или «крыльями» и центральной или внутренней областью или «гэпом». Три области гэмперного мотива (5'-крыло, гэм и 3'-крыло) образуют непрерывную последовательность нуклеозидов, в которой по меньшей мере некоторые сахарные фрагменты нуклеозидов каждого из крыльев отличаются от по меньшей мере некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов гэмпа. В частности, по меньшей мере сахарные фрагменты нуклеозидов каждого крыла, которые расположены наиболее близко к гэмпу (крайний 3' нуклеозид 5'-крыла и крайний 5' нуклеозид 3'-крыла), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов гэмпа, определяя тем самым границу между крыльями и гэпом (например, соединение крыло/гэм). В определенных вариантах осуществления сахарные фрагменты в гэпе являются одинаковыми по отношению друг к другу. В определенных вариантах осуществления гэм содержит один или более нуклеозидов, содержащих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или более других нуклеозидов гэмпа. В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы, принадлежащие двум крыльям, являются одинаковыми по отношению друг к другу (симметричный гэмпер). В определенных вариантах осуществления сахарный мотив 5'-крыла отличается от сахарного мотива 3'-крыла (асимметричный гэмпер).

В определенных вариантах осуществления крылья гэмпера содержат 1-5 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэмпера представляет собой модифицированный нуклеозид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид каждого крыла гэмпера представляет собой модифицированный нуклеозид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере два нуклеозида каждого крыла гэмпера представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три нуклеозида каждого крыла гэмпера представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных

вариантах осуществления по меньшей мере четыре нуклеозида каждого крыла гэтмера представляют собой модифицированные нуклеозиды.

В определенных вариантах осуществления гэт гэтмера содержит 7-12 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта гэтмера представляет собой немодифицированный 2'-дезоксинуклеозид.

В определенных вариантах осуществления гэтмер представляет собой дезокси-гэтмер. В вариантах осуществления нуклеозиды в области гэта каждого соединения крыло/гэт представляют собой немодифицированные 2'-дезоксинуклеозиды, а нуклеозиды в области крыла каждого соединения крыло/гэт представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта представляет собой немодифицированный 2'-дезоксинуклеозид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэтмера представляет собой модифицированный нуклеозид.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей полностью модифицированный сахарный мотив. В таких вариантах осуществления каждый нуклеозид полностью модифицированной области модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид всего модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей полностью модифицированный сахарный мотив, где каждый нуклеозид в полностью модифицированной области содержит один и тот же модифицированный сахарный фрагмент, называемый в данном документе как равномерно модифицированный сахарный мотив. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид представляет собой равномерно модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид равномерно модифицированного олигонуклеотида содержит одну и ту же 2'-модификацию.

В данном документе длины (число нуклеозидов) трех областей гэтмера могут быть указаны с использованием обозначения [число нуклеозидов в 5'-крыле] – [число нуклеозидов в гэпе] – [число нуклеозидов в 3'-крыле]. Таким образом, 5-10-5 гэтмер состоит из 5 связанных нуклеозидов в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэпе. Там, где за такой номенклатурой следует специфическая модификация, эта модификация представляет собой модификацию в каждом сахарном фрагменте каждого крыла, а нуклеозиды гэта содержат немодифицированные сахара дезоксинуклеозиды. Таким образом, 5-10-5 МОЕ-гэтмер состоит из 5 связанных МОЕ-модифицированных нуклеозидов в 5'-крыле, 10 связанных дезоксинуклеозидов в гэпе и 5 связанных МОЕ-нуклеозидов в 3'-крыле.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэтмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 БНК-гэтмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 сEt-гэтмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 LNA-гэтмеры.

2. Некоторые мотивы азотистых оснований

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные азотистые основания, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или мотиве. В определенных вариантах осуществления каждое азотистое основание

является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из азотистых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые азотистые основания в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины. В определенных вариантах осуществления все цитозиновые азотистые основания представляют собой 5-метилцитозины, а все другие азотистые основания модифицированного олигонуклеотида представляют собой немодифицированные азотистые основания.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок модифицированных азотистых оснований. В определенных таких вариантах осуществления блок расположен на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеотидов от 3'-конца олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен на 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеотидов от 5'-конца олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэммерный мотив, содержат нуклеотид, содержащий модифицированное азотистое основание. В определенных таких вариантах осуществления один нуклеотид, содержащий модифицированное азотистое основание, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэммерный мотив. В определенных таких вариантах осуществления сахарный фрагмент указанного нуклеотида представляет собой 2'-дезоксирибозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированное азотистое основание выбрано из: 2-тиопиримидина и 5-пропинпиримидина.

3. Некоторые мотивы межнуклеотидных связей

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеотидные связи, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или мотиве. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связывающая группа представляет собой фосфодиэфирную межнуклеотидную связь ($P=O$). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеотидную связь ($P=S$). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеотидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфоротиоатной межнуклеотидной связи и фосфодиэфирной межнуклеотидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая фосфоротиоатная межнуклеотидная связь независимо выбрана из стереослучайного фосфоротиоата, (*Sp*) фосфоротиоата и (*Rp*) фосфоротиоата. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэммер, и все межнуклеотидные связи в гэпе являются модифицированными. В определенных таких вариантах осуществления некоторые или все межнуклеотидные связи в крыльях представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные межнуклеотидные связи. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеотидные связи модифицированы. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэммер, и мотив

межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном крыле, где по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не представляет собой концевую межнуклеозидную связь, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи. В определенных таких вариантах осуществления все фосфоротионатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все фосфоротионатные связи в крыльях представляют собой (Sp) фосфоротионаты, и гзп содержит по меньшей мере один Sp, Sp, Rp мотив. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы межнуклеозидных связей.

C. Некоторые длины

Существует возможность увеличивать или уменьшать длину олигонуклеотида без устранения активности. Например, в Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), группы олигонуклеотидов длиной 13-25 азотистых оснований исследовали в отношении их способности индуцировать расщепление целевой РНК в инъекционной модели с ооцитами. Олигонуклеотиды длиной 25 азотистых оснований с 8 или 11 несовпадающими основаниями вблизи концов олигонуклеотидов оказались способны направлять специфическое расщепление целевой мРНК, хотя и в меньшей степени, чем олигонуклеотиды, которые не содержали несовпадений. Аналогично, целевое специфическое расщепление было достигнуто при помощи олигонуклеотидов из 13 азотистых оснований, включая те, которые содержали 1 или 3 несовпадения.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (включая модифицированные олигонуклеотиды) могут иметь любую длину из множества диапазонов. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из X-Y связанных нуклеозидов, где X представляет наименьшее количество нуклеозидов в диапазоне, а Y представляет наибольшее количество нуклеозидов в диапазоне. В определенных таких вариантах осуществления каждый из X и Y независимо выбран из 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, и 50; при условии, что $X \leq Y$. Например, в определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-21, 12-22, 12-23, 12-24, 12-25, 12-26, 12-27, 12-28, 12-29, 12-30, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 13-23, 13-24, 13-25, 13-26, 13-27, 13-28, 13-29, 13-30, 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 14-22, 14-23, 14-24, 14-25, 14-26, 14-27, 14-28, 14-29, 14-30, 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 15-21, 15-22, 15-23, 15-24, 15-25, 15-26, 15-27, 15-28, 15-29, 15-30, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24, 16-25, 16-26, 16-27, 16-28, 16-29, 16-30, 17-18, 17-19, 17-20, 17-21, 17-22, 17-23, 17-24, 17-25, 17-26, 17-27, 17-28, 17-29, 17-30, 18-19, 18-20, 18-21, 18-22, 18-23, 18-24, 18-25, 18-26, 18-27, 18-28, 18-29, 18-30, 19-20, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24, 19-25, 19-26, 19-27, 19-28, 19-29, 19-30, 20-21, 20-22, 20-23, 20-24, 20-25, 20-26, 20-27, 20-28, 20-29, 20-30, 21-22, 21-23, 21-24, 21-25, 21-26, 21-27, 21-28, 21-29, 21-30, 22-23, 22-24, 22-25, 22-26, 22-27, 22-28, 22-29, 22-30, 23-24, 23-25, 23-26, 23-27, 23-28, 23-29, 23-30, 24-25, 24-26, 24-27, 24-28, 24-29, 24-30, 25-26, 25-27, 25-28, 25-29, 25-30, 26-27, 26-28, 26-29, 26-30, 27-28, 27-29, 27-30, 28-29, 28-30, или 29-30 связанных нуклеозидов

D. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления вышеуказанные модификации (сахар, азотистое основание, межнуклеозидная связь) включены в модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их мотивам модификаций и общей длине. В определенных вариантах осуществления каждый из таких параметров не

зависит друг от друга. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего сахарный мотив гэнмера, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или может не соответствовать паттерну гэнмера сахарных модификаций. Например, межнуклеозидные связи в областях крыльев сахарного гэнмера могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть такими же или отличаться от межнуклеозидных связей области гэнпа сахарного мотива. Аналогичным образом, такие олигонуклеотиды, содержащие сахарный гэнмер, могут содержать одно или более модифицированных азотистых оснований, независимо от паттерна гэнмера сахарных модификаций. Если не указано иное, все модификации не зависят от последовательности азотистых оснований.

Е. Некоторые популяции модифицированных олигонуклеотидов

Популяции модифицированных олигонуклеотидов, в которых все модифицированные олигонуклеотиды популяции имеют одинаковую молекулярную формулу, могут быть стереослучайными или хирально обогащенными популяциями. Все хиральные центры всех модифицированных олигонуклеотидов являются стереослучайными в стереослучайной популяции. В хирально обогащенной популяции по меньшей мере один конкретный хиральный центр не является стереослучайным в модифицированных олигонуклеотидах популяции. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают в отношении β -D-рибозил сахарных фрагментов, и все фосфоротионатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают как в отношении β -D-рибозил сахарных фрагментов, так и по меньшей мере в отношении одной конкретной фосфоротионатной межнуклеозидной связи в конкретной стереохимической конфигурации.

Г. Последовательность азотистых оснований

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды) дополнительно описывают по их последовательности азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды имеют последовательность азотистых оснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или идентифицированной эталонной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных таких вариантах осуществления область олигонуклеотида имеет последовательность азотистых оснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или идентифицированной эталонной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных вариантах осуществления последовательность азотистых оснований области или всего олигонуклеотида на по меньшей мере 50 %, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 85 %, по меньшей мере 90 %, по меньшей мере 95 % или 100 % комплементарны второму олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота.

II. Некоторые олигомерные соединения

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигомерные соединения, которые состоят из олигонуклеотида (модифицированного или немодифицированного) и необязательно одной или более групп конъюгата и/или концевых групп. Группы конъюгата состоят из одного или более фрагментов конъюгата и линкера конъюгата, который связывает фрагмент конъюгата с олигонуклеотидом. Группы конъюгата могут быть присоединены к одному или обоим концам

олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата присоединены к 2'-положению нуклеозида модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата, которые присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В некоторых таких вариантах осуществления группы конъюгата или концевые группы присоединены на 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В некоторых таких вариантах осуществления группы конъюгата (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата присоединены около 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата присоединены около 5'-конца олигонуклеотидов.

Примеры концевых групп включают, но не ограничиваются ими, группы конъюгата, блокирующие группы, фосфатные фрагменты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо являются модифицированными или немодифицированными.

А. Некоторые группы конъюгата

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно связаны с одной или более группами конъюгата. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата модифицируют одно или более свойств присоединенного олигонуклеотида, включая, но не ограничиваясь этим, фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, клеточное распределение в тканях, распределение в клетках, клеточное поглощение, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например, флуорофорам или репортерным группам, которые позволяют детектировать олигонуклеотид. Некоторые группы конъюгата и фрагменты конъюгата были описаны ранее, например: фрагмент холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-тримитиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, додекандиольные или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), фосфолипид, например, дигексадецил-гас-глицерин или триэтиламмоний 1,2-ди-О-гексадецил-гас-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), или адамантан-уксусная кислота, пальмитиловый фрагмент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), октадециламиновый или гексиламинокарбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; и Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), или кластер N-ацетилгалактозамина (например, WO2014/179620).

1. Фрагменты конъюгата

Фрагменты конъюгата включают, без ограничения, интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, фрагменты витаминов, полиэтиленгликоли, тиоэфиры, простые полиэфиры, холестерин, тиохолестерин, фрагменты желчной кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантрид, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины,

флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления фрагмент конъюгата содержит активную фармацевтическую субстанцию, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (S)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5- трийодбензойную кислоту, финголимод, флуфенамовую кислоту, фолиновую кислоту, бензотиадиазид, хлортиазид, диазепин, индометинин, барбитурат, цефалоспорин, сульфаниламид, противодиабетическое средство, 5 противобактериальное средство или антибиотик.

2. Линкеры конъюгата

Фрагменты конъюгата присоединяются к олигонуклеотидам через линкеры конъюгата. В определенных олигомерных соединениях линкер конъюгата представляет собой одинарную химическую связь (то есть фрагмент конъюгата присоединяется непосредственно к олигонуклеотиду через одинарную связь). В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит цепочечную структуру, например, углеводородную цепь, или олигомер повторяющихся звеньев, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные звенья.

В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит одну или более групп, выбранных из алкила, амина, оксо, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, простого эфира, тиоэфира и гидроксиламина. В некоторых таких вариантах осуществления линкер конъюгата включает группы, выбранные из алкильных, амина, оксо, амидных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата включает группы, выбранные из алкильных и амидных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата включает группы, выбранные из алкильных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере один фосфорный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата включает, по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата, включая линкеры конъюгата, описанные выше, представляют собой бифункциональные связывающие фрагменты, например, те, которые известны в данной области техники, которые могут быть полезны для присоединения групп конъюгата к исходным соединениям, таким как олигонуклеотиды, представленные в данном документе. Как правило, бифункциональный связывающий фрагмент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одну из функциональных групп выбирают для связывания с конкретным сайтом в исходном соединении, а другую выбирают для связывания с группой конъюгата. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем фрагменте, включают, но не ограничиваются ими, электрофилы для реакции с нуклеофильными группами и нуклеофилы для реакции с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления бифункциональные связывающие фрагменты включают одну или более групп, выбранных из амина, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

Примеры линкеров конъюгата включают, но не ограничиваются ими, пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (AHX или АГА). Другие линкеры конъюгата включают, но не ограничиваются ими, замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀ алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀ алкинил, где неограничивающий перечень предпочтительных групп заместителей включает гидроксил, амина, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат 1-10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат 2-5 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат ровно 3 линкер-нуклеозида. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат ТСА мотив. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды включают необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Как правило, является желательным, чтобы линкер-нуклеозиды были отщеплены от олигомерного соединения после того, как оно достигнет целевой ткани. Соответственно, линкер-нуклеозиды, как правило, связаны друг с другом и с 15 остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкер-нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых олигомерное соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из 20 указанного числа или диапазона связанных нуклеозидов и/или определенного процента комплементарности с эталонной нуклеиновой кислотой, и олигомерное соединение также содержит группу конъюгата, содержащую линкер конъюгата, содержащий линкер-нуклеозиды, эти линкер-нуклеозиды не учитываются по длине олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида с эталонной нуклеиновой кислотой. Например, олигомерное соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и (2) группу конъюгата, 25 содержащую 1-10 линкер-нуклеозидов, которые являются смежными с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет более 30. Альтернативно, олигомерное соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и без группы конъюгата. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет не более 30. Если не указано иное, 30 линкеры конъюгата содержат не более 10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 5 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 3 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 2 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 1 линкер-нуклеозида.

В определенных вариантах осуществления желательно, чтобы группа конъюгата была отщеплена от олигонуклеотида. Например, в определенных обстоятельствах олигомерные соединения, содержащие конкретный фрагмент конъюгата, лучше поглощаются конкретным типом клеток, но после того, как олигомерное соединение было поглощено, желательно, чтобы группа конъюгата была отщеплена для высвобождения неконъюгированного или исходного олигонуклеотида. Таким образом, некоторые линкеры 40 конъюгата могут содержать один или более расщепляемых фрагментов. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой группу атомов, содержащую по

меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит группу атомов, имеющих одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется внутри клетки или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из следующего: амида, сложного эфира, простого эфира, одного или обоих сложноэфирных связей из фосфодиэфира, сложного эфира фосфата, карбамата или дисульфида. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь представляет собой одну или обе из сложноэфирных связей фосфодиэфира. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и фрагментом конъюгата или группой конъюгата.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит или состоит из одного или более линкер-нуклеозидов. В некоторых таких вариантах осуществления один или более линкер-нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, который присоединен к 3'- или 5'-концевому нуклеозиду олигонуклеотида с помощью фосфатной межнуклеозидной связи и ковалентно присоединен к остатку линкера конъюгата или фрагмента конъюгата с помощью фосфатной или фосфоротиоатной связи. В определенных таких вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксиаденозин.

В. Определенные концевые группы

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат одну или более концевых групп. В некоторых таких вариантах осуществления олигомерные соединения содержат стабилизированный 5'-фосфат. Стабилизированные 5'-фосфаты включают, но не ограничиваются этим, 5'-фосфанаты, включая, но не ограничиваясь этим, 5'-винилфосфонаты. В определенных вариантах осуществления концевые группы включают один или более нуклеозидов с удаленным азотистым основанием и/или инвертированных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления концевые группы содержат один или более 2'-связанных нуклеозидов. В некоторых таких вариантах осуществления 2'-связанный нуклеозид представляет собой нуклеозид с удаленным азотистым основанием.

III. Олигомерные дуплексы

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, имеющий последовательность азотистых оснований, комплементарную последовательности целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение соединяют со вторым олигомерным соединением с образованием олигомерного дуплекса. Такие олигомерные дуплексы содержат первое олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, и второе олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную первому олигомерному соединению. В определенных вариантах осуществления первое олигомерное соединение олигомерного дуплекса содержит или состоит из (1) модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата и (2) второго

модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата. Любое или оба олигомерных соединения олигомерного дуплекса могут содержать группу конъюгата. Олигонуклеотиды каждого олигомерного соединения олигомерного дуплекса могут содержать некомплементарные выступающие нуклеозиды.

5 IV. Антисмысловая активность

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения и олигомерные дуплексы способны гибридизироваться с целевой нуклеиновой кислотой, что приводит к по меньшей мере одной антисмысловой активности; такие олигомерные соединения и олигомерные дуплексы представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения имеют 10 антисмысловую активность, когда они уменьшают или ингибируют количество или активность целевой нуклеиновой кислоты на 25 % или более в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения селективно воздействуют на одну или более целевых нуклеиновых кислот. Такие антисмысловые соединения содержат последовательность азотистых оснований, которая гибридизуется с одной или более целевыми нуклеиновыми кислотами, что приводит к 15 одной или более желаемым антисмысловым активностям, и не гибридизуется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами или не гибридизуется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами таким образом, что приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

При определенных антисмысловых активностях гибридизация антисмыслового соединения с 20 целевой нуклеиновой кислотой приводит к рекрутированию белка, который расщепляет целевую нуклеиновую кислоту. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к опосредованному РНКазой Н расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. РНКазы Н представляют собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК: ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК: ДНК не обязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления в данном 25 документе описаны антисмысловые соединения, которые являются достаточно «ДНК-подобными», чтобы вызывать активность РНКазы Н. В определенных вариантах осуществления допускаются один или более не-ДНК-подобных нуклеозидов в гэпе гэнмера.

При определенных антисмысловых активностях антисмысловое соединение или часть антисмыслового соединения загружают в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), что в 30 конечном итоге приводит к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты при помощи Argonaute. Антисмысловые соединения, которые загружаются в RISC, представляют собой соединения РНКи. Соединения РНКи могут быть двухцепочечными (киРНК) или одноцепочечными (оцРНК).

В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой 35 нуклеиновой кислотой не приводит к рекрутированию белка, который расщепляет эту целевую нуклеиновую кислоту. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению сплайсинга целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к ингибированию связывающего взаимодействия между целевой 40 нуклеиновой кислотой и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению трансляции целевой нуклеиновой кислоты.

Антисмысловая активность может наблюдаться прямо или косвенно. В определенных вариантах осуществления наблюдение или обнаружение антисмысловой активности включает наблюдение или обнаружение изменения количества целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, изменения соотношения сплайс-вариантов нуклеиновой кислоты или белка и/или фенотипическое изменение в клетке или животном.

V. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, которая комплементарна целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой молекулу эндогенной РНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота кодирует белок. В некоторых таких вариантах осуществления целевую нуклеиновую кислоту выбирают из: зрелой мРНК и пре-мРНК, включая интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления целевая РНК представляет собой зрелую мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой пре-мРНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевая область полностью находится в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая область охватывает экзон-интронное сочленение. В определенных вариантах осуществления целевая область находится по меньшей мере на 50 % в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой РНК-продукт транскрипции процессированного псевдогена. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой некодирующую РНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевую некодирующую РНК выбирают из: молекулы длинной некодирующей РНК, короткой некодирующей РНК, интронной РНК.

A. Комплементарность/несовпадения с целевой нуклеиновой кислоты

Можно ввести несовпадающие основания без устранения активности. Например, Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100 % комплементарность с мРНК bcl-2 и имеющего 3 несовпадения с мРНК bcl-xL, снижать экспрессию как bcl-2, так и bcl-xL in vitro и in vivo. Кроме того, этот олигонуклеотид продемонстрировал сильную противоопухолевую активность in vivo. Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) протестировали серию tandemных олигонуклеотидов из 14 азотистых оснований и олигонуклеотидов из 28 и 42 азотистых оснований, состоящих из последовательности двух или трех tandemных олигонуклеотидов, соответственно, на их способность останавливать трансляцию человеческого DHFR в анализе ретикулоцитов кролика. Каждый из трех олигонуклеотидов из 14 азотистых оснований был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем олигонуклеотиды из 28 или 42 азотистых оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды на 99 %, 95 %, 90 %, 85 %, или 80 % комплементарны целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды по меньшей мере на 80 % комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида и содержат область, которая на 100 % или полностью комплементарна целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления область полной комплементарности имеет длину от 6 до 20, от 10 до 18 или от 18 до 20 азотистых оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одну или более несовпадающих азотистых оснований относительно целевой нуклеиновой кислоты. В определенных

вариантах осуществления антисмысловая активность в отношении мишени уменьшается из-за такого несовпадения, но активность в отношении нецелевой мишени уменьшается в большей степени. Таким образом, в определенных вариантах осуществления селективность олигонуклеотида улучшают. В определенных вариантах осуществления несовпадение специфически расположено в олигонуклеотиде, имеющем гэммерный мотив. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 от 5'-конца области гэта. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 от 3'-конца области гэта. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3 или 4 от 5'-конца области крыла. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 4, 3, 2 или 1 от 3'-конца области крыла.

B. SNCA

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, которая комплементарна целевой нуклеиновой кислоте, причем целевая нуклеиновая кислота относится к SNCA. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота SNCA имеет последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1 (номер доступа GENBANK: NM_000345.3), SEQ ID NO: 2 (номер доступа GENBANK: NT_016354.20 TRUNC 30800000-30919000), SEQ ID NO: 3 (номер доступа GENBANK: JN709863.1), SEQ ID NO: 4 (номер доступа GENBANK: BC013293.2), SEQ ID NO: 5 (номер доступа GENBANK: NM_001146055.1), и SEQ ID NO: 6 (номер доступа GENBANK: HQ830269.1).

В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки с олигомерным соединением, комплементарным SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, уменьшает количество мПНК SNCA, и в определенных вариантах осуществления уменьшает количество белка альфа-синуклеина. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки у животного с олигомерным соединением, комплементарным SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, облегчает один или более симптомов или признаков нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления симптом или признак представляют собой двигательную дисфункцию, агрегацию альфа-синуклеина, нейродегенерацию, снижение когнитивных функций и деменцию. В определенных вариантах осуществления приведение в контакт клетки у животного с олигонуклеотидом, комплементарным SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, приводит к улучшению двигательной функции, уменьшению агрегатов альфа-синуклеина, уменьшенной нейродегенерации и/или уменьшенной деменции. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида

C. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты в определенных тканях

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, которая комплементарна целевой нуклеиновой кислоте, причем целевая нуклеиновая кислота экспрессируется в фармакологически релевантной ткани. В определенных вариантах осуществления фармакологически релевантные ткани представляют собой клетки и ткани, которые составляют центральную нервную систему (ЦНС). Такие клетки и ткани включают моторную кору, фронтальную кору, хвостатое ядро, миндалевидное тело, варолиев мост, черную субстанцию, путамен,

ножку мозжечка, мозолистое тело, дорсальное кохлеарное ядро (DCN), энторинальную кору (энторинальную область коры), гиппокамп, островковую кору, продолговатый мозг, центральное серое вещество, подушку таламуса, затылочную кору, кору больших полушарий, темпоральную кору, бледный шар, верхнее двухолмие и базальные ядра переднего мозга.

5 VI. Некоторые фармацевтические композиции

В определенных вариантах осуществления в данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие одно или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления каждое из одного или более олигомерных соединений состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 10 фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из стерильного солевого раствора и одного или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой солевой раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных 15 соединений и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и фосфатно-солевого буфера (PBS). В определенных вариантах осуществления стерильный PBS представляет собой PBS фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления 20 фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и искусственной спинномозговой жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная спинномозговая жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит модифицированный олигонуклеотид и искусственную спинномозговую жидкость. В определенных 25 вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит по существу из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная спинномозговая жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

30 В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одно или более олигомерных соединений и один или более наполнителей. В определенных вариантах осуществления наполнители выбирают из воды, солевых растворов, спирта, полиэтиленгликолей, желатина, лактозы, амилазы, стеарата магния, талька, кремниевой кислоты, вязкого парафина, гидроксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона.

35 В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными и/или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы получения фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, включая, но не ограничиваясь этим, путь введения, степень заболевания или дозу, которую 40 следует вводить.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерное соединение, включают любые фармацевтически приемлемые соли олигомерного соединения, сложные эфиры олигомерного соединения или соли таких сложных эфиров. В определенных вариантах

осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерные соединения, содержащие один или более олигонуклеотидов, при введении животному, включая человека, способны обеспечить (прямо или косвенно) биологически активный метаболит или его остаток. Соответственно, например, описание также относится к фармацевтически приемлемым солям олигомерных соединений, пролекарствам,

5 фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли натрия и калия. В определенных вариантах осуществления пролекарства содержат одну или более групп конъюгата, связанных с олигонуклеотидом, причем группа конъюгата расщепляется эндогенными нуклеазами в организме.

10 В терапии нуклеиновыми кислотами липидные фрагменты использовали различными способами. В некоторых таких способах нуклеиновую кислоту, такую как олигомерное соединение, вводят в предварительно образованные липосомы или липоплексы, полученные из смесей катионных липидов и нейтральных липидов. В определенных способах комплексы ДНК с моно- или поликатионными липидами образуются без присутствия нейтрального липида. В определенных вариантах осуществления липидный

15 фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в конкретной клетке или ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в жировой ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в мышечной ткани.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему

20 доставки. Примеры систем доставки включают, но не ограничиваются ими, липосомы и эмульсии. Некоторые системы доставки полезны для приготовления определенных фармацевтических композиций, включая те, которые содержат гидрофобные соединения. В определенных вариантах осуществления используют определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одну или более

25 тканеспецифических молекул доставки, предназначенных для доставки одного или более фармацевтических агентов согласно данному изобретению в конкретные типы тканей или клеток. Например, в определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают липосомы, покрытые тканеспецифическим антителом.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему

30 сорастворителей. Некоторые из таких систем сорастворителей включают, например, бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешивающийся с водой органический полимер и водную фазу. В определенных вариантах осуществления такие системы сорастворителей используют для гидрофобных соединений. Неограничивающим примером такой системы сорастворителей является система сорастворителей VPD, которая представляет собой раствор абсолютного этанола, содержащий 3 % мас./об.

35 бензинового спирта, 8 % мас./об. неполярного поверхностно-активного вещества Полисорбата-80™ и 65 % мас./об. полиэтиленгликоля 300. Пропорции таких систем сорастворителей можно значительно варьировать без существенного изменения их характеристик растворимости и токсичности. Кроме того, идентичность компонентов сорастворителя можно варьировать: например, вместо Полисорбата-80™ могут быть использованы другие поверхностно-активные вещества; можно варьировать размер фракции

40 полиэтиленгликоля; другие биосовместимые полимеры могут заменить полиэтиленгликоль, например, поливинилпирролидон; а другие сахара или полисахариды могут заменить декстрозу.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции получают для перорального применения. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции получают для буккального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию получают для введения путем инъекции (например, внутривенной, подкожной, внутримышечной, интратекальной (IT), интрацеребровентрикулярной (ICV) и т.д.). В некоторых из таких вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель и составлена в водном растворе, таком как вода или физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В определенных вариантах осуществления включают другие ингредиенты (например, ингредиенты, которые способствуют растворимости или служат в качестве консервантов). В определенных вариантах осуществления инъекционные суспензии получают с использованием соответствующих жидких носителей, суспендирующих агентов и тому подобного. Определенные фармацевтические композиции для инъекций представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах. Определенные фармацевтические композиции для инъекций представляют собой суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Некоторые растворители, подходящие для применения в фармацевтических композициях для инъекций, включают, но не ограничиваются ими, липофильные растворители и жирные масла, такие как кунжутное масло, сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, и липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать.

VII. Некоторые композиции

1. Соединение № 763085

В определенных вариантах осуществления соединение № 763085 описывают как 5'-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') CAGACTGTAATCTAGGACCC (включена в данный документ как SEQ ID NO: 1887), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит 2'-МОЕ-модификацию, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи, и где каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 763085 описывают следующими химическими обозначениями: mCes Aeo Geo Aeo mCes Tds Gds Tds Ads Ads Tds mCds Tds Ads Gds Geo Aeo mCes mCes mCe; где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозиновое азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминное азотистое основание,

e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,

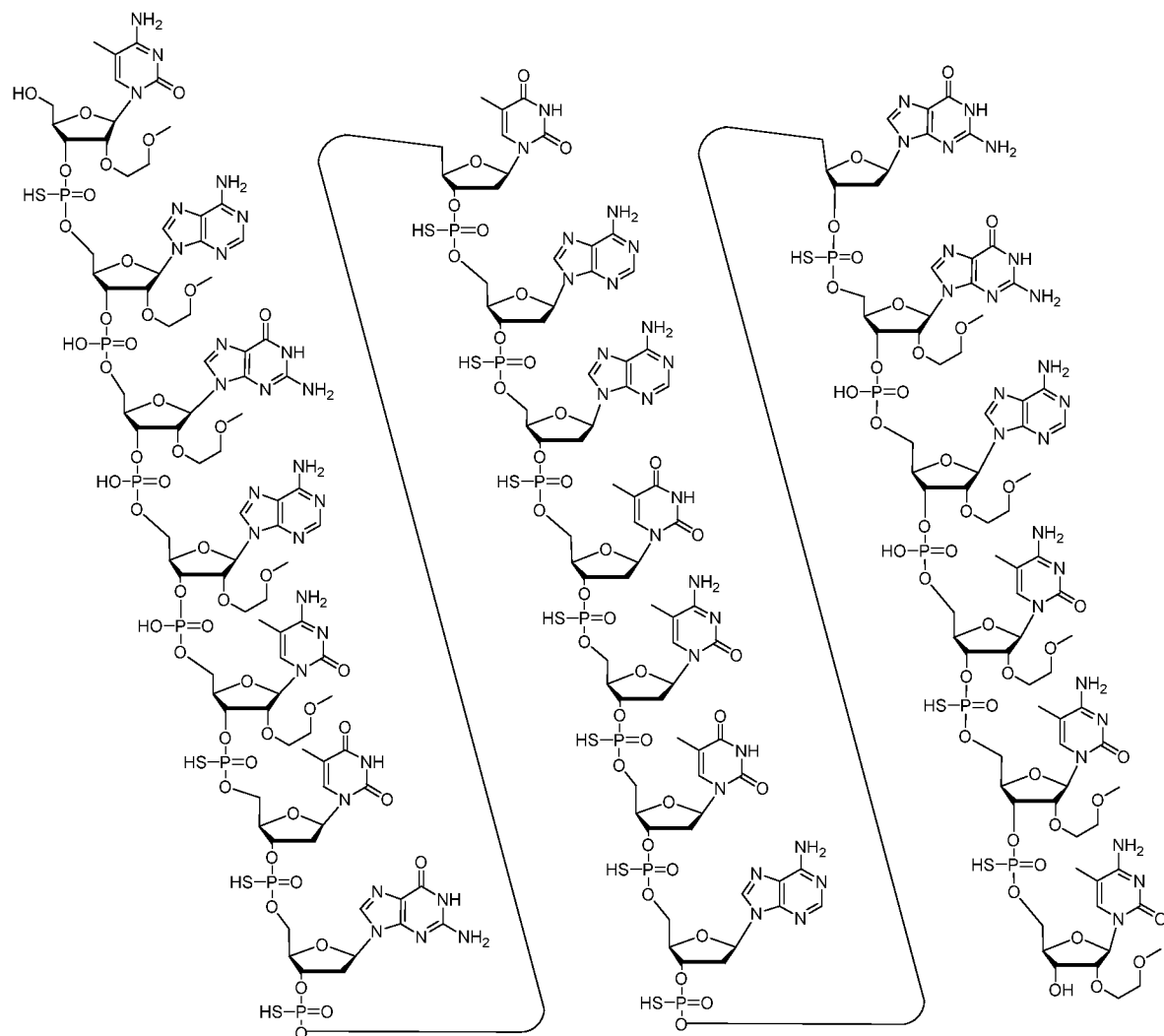
d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротионатная межнуклеозидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

В определенных вариантах осуществления соединение № 763085 представлено следующей

химической структурой:



Структура 1. Соединение № 763085

(SEQ ID NO: 1887)

5 2. Соединение № 763364

В определенных вариантах осуществления соединение № 763364 описывают как 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') ACGACATTTTCTTGCCTCTT (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2166), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит 2'-МОЕ-модификацию, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и где каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 763364 описывают следующими химическими обозначениями: Aes mCeo Geo Aeo mCes Ads Tds Tds Tds mCds Tds Tds Gds mCds mCeo Teo mCes Tes Te; где

A = адениновое азотистое основание,

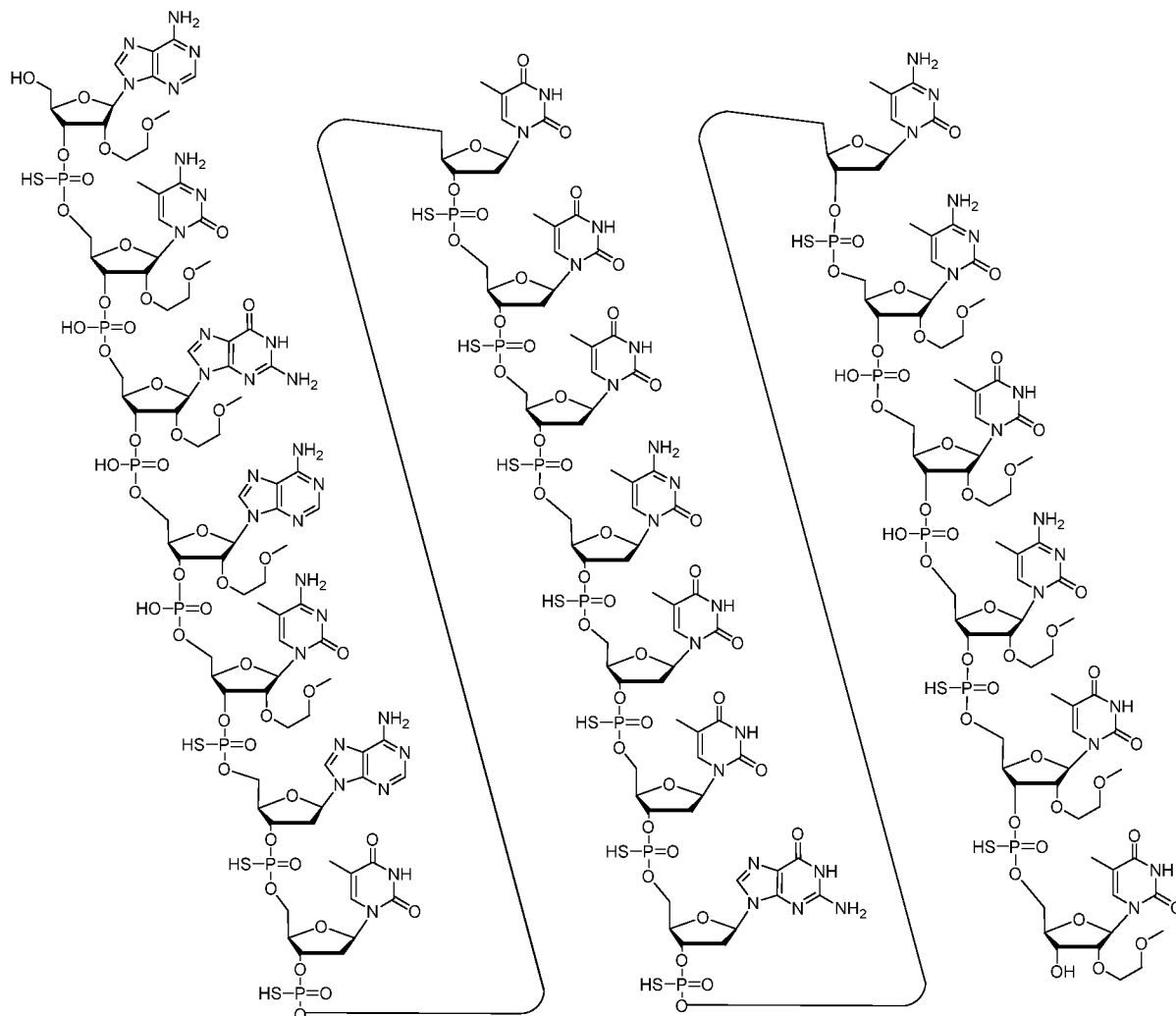
mC = 5'-метилцитозиновое азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминное азотистое основание,

e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,
d = 2'-дезоксирибозный сахар,
s = фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и
o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

5 В определенных вариантах осуществления соединение № 763364 представлено следующей химической структурой:



Структура 2. Соединение № 763364

(SEQ ID NO: 2166)

10 3. Соединение № 763391

В определенных вариантах осуществления соединение № 763391 описывают как 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') GTTTTCATCAATATCTGCAA (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2193), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит 2'-МОЕ-модификацию, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 763391 описывают следующими химическими обозначениями: Ges Teo Teo Teo Tes mCds Ads Tds mCds Ads Ads Tds Ads Tds mCds Teo Geo

mCes Aes Ae; где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозиновое азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминное азотистое основание,

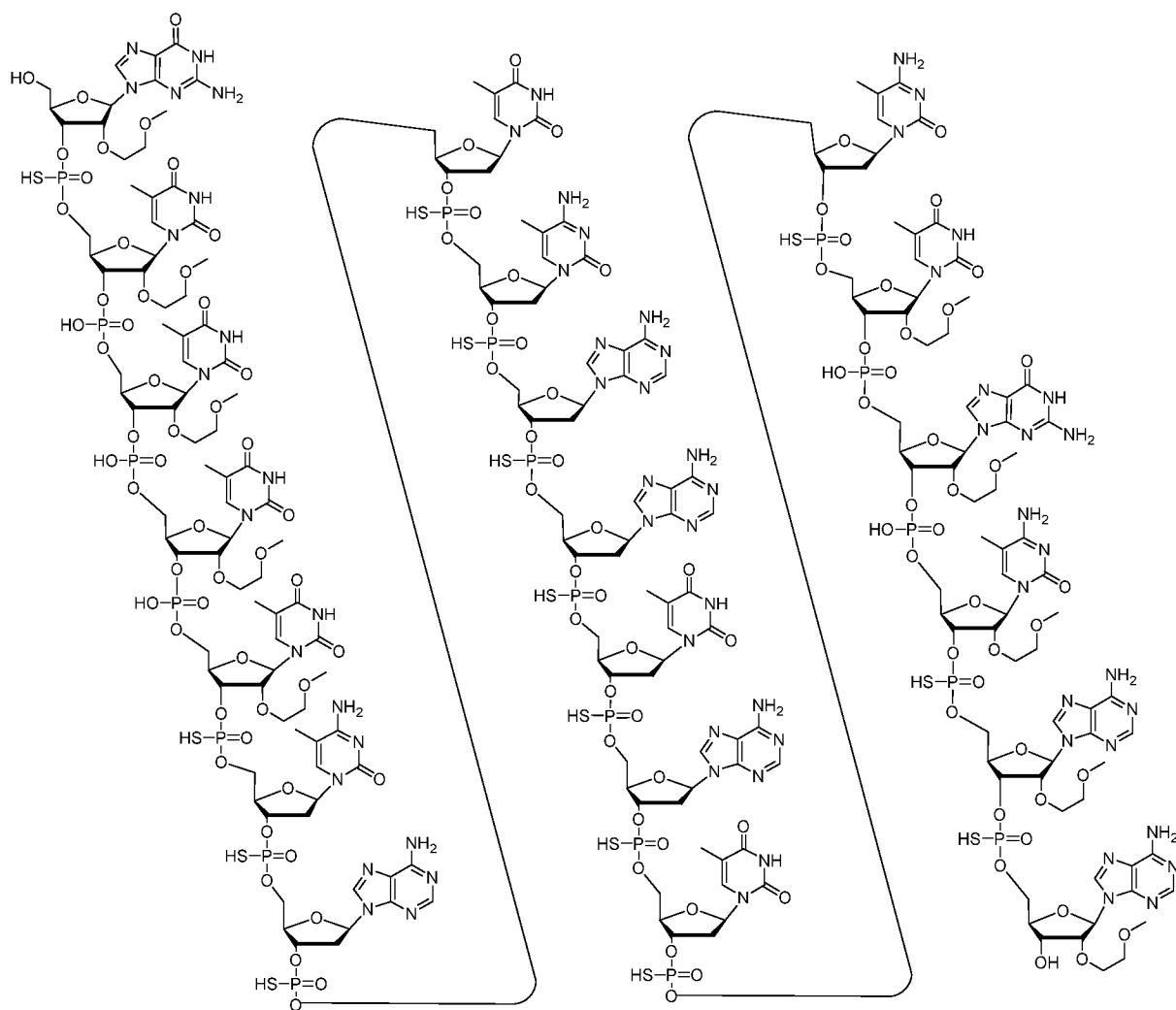
e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,

d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

В определенных вариантах осуществления соединение № 763391 представлено следующей химической структурой:



Структура 3. Соединение № 763391

(SEQ ID NO: 2193)

4. Соединение № 789243

В определенных вариантах осуществления соединение №: 789243 описывают как 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') TGAATTCCTTTACACCACAC (включена в данный документ как SEQ ID NO: 1639), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит 2'-МОЕ-модификацию, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-дезокси-нуклеозид, где межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и

межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1–2, 3–4, 4–5, 5–6, 6–7, 7–8, 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 13–14, 14–15, 15–16, 16–17, 18–19 и 19–20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и где каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 789243 описывают следующими

5 химическими обозначениями: Tes Geo Aes Aes Tes Tds mCds mCds Tds Tds Tds Ads mCds Ads mCds mCes Aeo mCes Aes mCe; где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозиновое азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

10 T = тиминное азотистое основание,

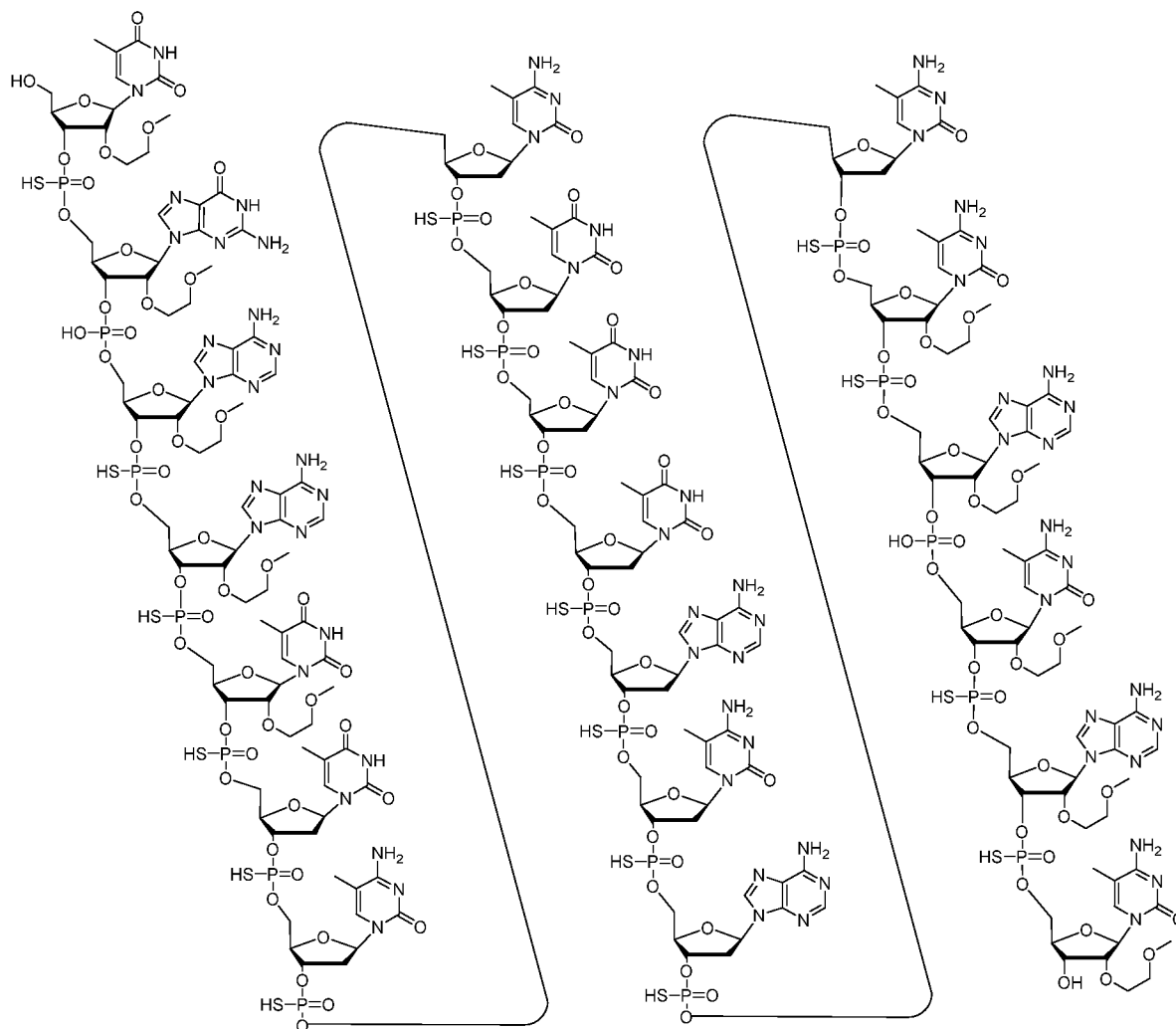
e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,

d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

15 В определенных вариантах осуществления соединение № 789243 представлено следующей химической структурой:



Структура 4. Соединение № 789243

(SEQ ID NO: 1639)

20 5. Соединение № 827599

В определенных вариантах осуществления соединение №: 827599 описывают как 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') ACAGATATTTTGTCTGCC (включена в данный документ как SEQ ID NO: 1703), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит 2'-МОЕ-модификацию, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, где межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи, и где каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 827599 описывают следующими химическими обозначениями: Aes mCeo Aes Ges Aes Tds Ads Tds Tds Tds Tds Tds Gds Tds Tds mCeo Teo Ges mCe mCe; где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозинового азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминное азотистое основание,

e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,

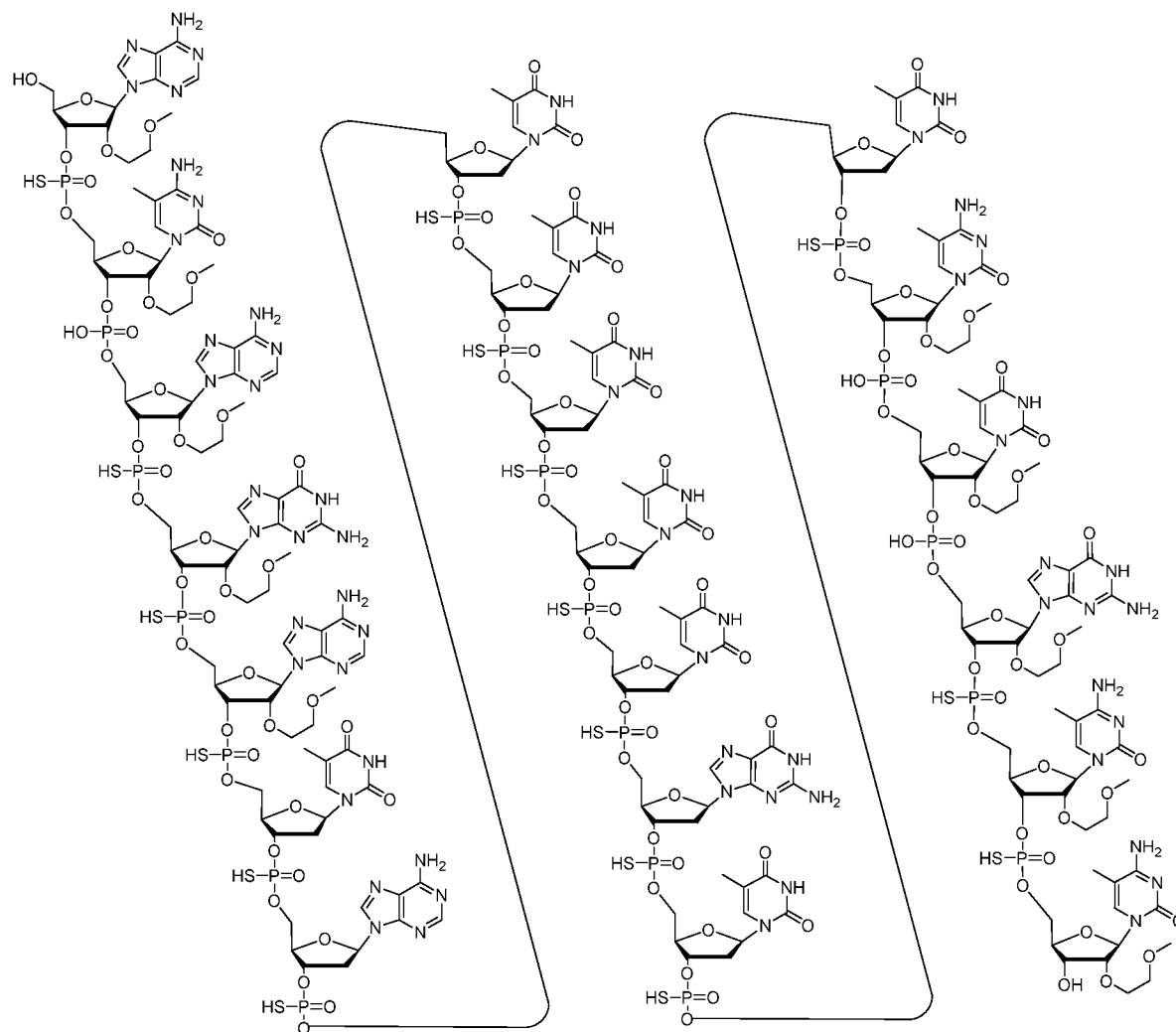
d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротионатная межнуклеозидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

В некоторых вариантах осуществления соединение № 827599 представлено следующей химической

структурой:



Структура 5. Соединение № 827599

(SEQ ID NO: 1703)

5 VIII. Некоторые композиции для сравнения

В определенных вариантах осуществления соединение № 387978, 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC (включена в данный документ как SEQ ID NO: 21), где каждая межнуклеозидная связь представляет собой форсфоротриатную межнуклеозидную связь, каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит 2'-МОЕ-модифицированный сахар, который был ранее описан в WO 2012/068405, включенный в данный документ посредством ссылки, представляет собой соединение для сравнения. Соединение № 387978 было выбрано в качестве соединения для сравнения, поскольку оно было эффективным в исследованиях многократных доз в отношении снижения уровней мРНК SNCA человека без явной токсичности в различных исследованиях, как описано в WO 2012/068405. Таким образом, основываясь на описании WO 2012/068405, соединение № 387978 было признано сильнодействующим с приемлемым профилем переносимости.

В определенных вариантах осуществления соединение № 387985, 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность (5'-3') CCAACATTTGTCACCTTGCTC (включена в данный документ как SEQ ID NO: 22), где каждая межнуклеозидная связь представляет собой форсфоротриатную межнуклеозидную связь, каждый цитозин представляет собой 5'-метилцитозин, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (5'-3') содержит

2'-МОЕ-модифицированный сахар, который был ранее описан в WO 2012/068405, включенный в данный документ посредством ссылки, представляет собой соединение для соединения. Соединение № 387985 было выбрано в качестве соединения для сравнения, поскольку оно было эффективным в исследованиях многократных доз в отношении снижения уровней мПНК SNCA человека без явной токсичности в различных исследованиях, как описано в WO 2012/068405. Таким образом, основываясь на описании WO 2012/068405, соединение № 387985 было признано сильнодействующим с приемлемым профилем переносимости.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются лучшими по сравнению с соединениями, описанными в WO 2012/068405, потому что они демонстрируют одно или более улучшенных свойств, таких как активность и переносимость.

Соединение 763085

Например, как указано в Примере 10 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,44 мкМ, 1,33 мкМ, 4,00 мкМ и 12,00 мкМ соединение 763085 продемонстрировало ИК₅₀ <0,44 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 5,00 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 763085 является явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Например, как показано в Примере 11 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ и 20,000 мкМ соединение 763085 продемонстрировало ИК₅₀ 0,47 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 4,20 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 763085 является явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Например, как показано в Примере 17 (ниже в данном документе), у мышей C57/B16 дикого типа через 3 часа после ICV введения 700 мкг олигонуклеотида соединение 763085 продемонстрировало баллы для батареи клинико-функциональных тестов (батарей КФТ) 0,8 и 1,3, тогда как соединение 387985 для сравнения продемонстрировало балл для батареи КФТ 6,0. Следовательно, соединение 763085 является явно более переносимым, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Соединение 763364

Например, как указано в Примере 10 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,44 мкМ, 1,33 мкМ, 4,00 мкМ и 12,00 мкМ соединение 763364 продемонстрировало ИК₅₀ <0,44 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 5,00 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 763364 является явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Например, как показано в Примере 11 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ и 20,000 мкМ соединение 763364 продемонстрировало ИК₅₀ 0,86 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 4,20 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 763364 является явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Соединение 763391

Например, как указано в Примере 10 (ниже в данном документе), при тестировании в

концентрациях 0,44 мкМ, 1,33 мкМ, 4,00 мкМ и 12,00 мкМ соединение 763391 продемонстрировало ИК₅₀ 0,94 мкМ и 2,49 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 5,00 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 763391 является явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

5 Например, как показано в Примере 11 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ и 20,000 мкМ соединение 763391 продемонстрировало ИК₅₀ 1,10 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 4,20 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 763391 является явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

10 Например, как показано в Примере 17 (ниже в данном документе), у мышей C57/Bl6 дикого типа через 3 часа после ICV введения 700 мкг олигонуклеотида соединение 763391 продемонстрировало баллы для батареи КФТ 0,0 и 2,3, тогда как соединение 387985 для сравнения продемонстрировало балл 6,0 для батареи КФТ. Следовательно, соединение 763391 является явно более переносимым, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

15 Например, как показано в Примере 18 (ниже в данном документе), у крыс Sprague Dawley через 3 часа после ИТ введения 3 мг олигонуклеотида соединение 763391 продемонстрировало баллы для батареи КФТ 0,0 и 1,3, тогда как соединение 387985 для сравнения продемонстрировало балл для батареи КФТ 3,8. Следовательно, соединение 763391 является явно более переносимым, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

20 Соединение 789243

 Например, как указано в Примере 10 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,44 мкМ, 1,33 мкМ, 4,00 мкМ и 12,00 мкМ соединение 789243 продемонстрировало ИК₅₀ 2,40 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 5,00 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 789243 является явно более сильнодействующим, чем

25 соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

 Например, как указано в Примере 11 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ и 20,000 мкМ соединение 789243 продемонстрировало ИК₅₀ 2,25 мкМ и 1,90 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 4,20 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 789243 является

30 явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

 Например, как показано в Примере 17 (ниже в данном документе), у мышей C57/Bl6 дикого типа через 3 часа после ICV введения 700 мкг олигонуклеотида соединение 789243 продемонстрировало баллы для батареи КФТ 0,3 и 0,0, тогда как соединение 387985 для сравнения продемонстрировало балл для батареи КФТ 6,0. Следовательно, соединение 789243 является явно более переносимым, чем соединение

35 387985 для сравнения в этом анализе.

 Например, как показано в Примере 18 (ниже в данном документе), у крыс Sprague Dawley через 3 часа после ИТ введения 3 мг олигонуклеотида соединение 789243 продемонстрировало баллы для батареи КФТ 1,8 и 1,5, тогда как соединение 387985 для сравнения продемонстрировало балл для батареи КФТ 3,8. Следовательно, соединение 789243 является явно более переносимым, чем соединение 387985 для

40 сравнения в этом анализе.

Соединение 827599

Например, как указано в Примере 10 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,44 мкМ, 1,33 мкМ, 4,00 мкМ и 12,00 мкМ соединение 827599 продемонстрировало ИК₅₀ 0,40 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 5,00 мкМ в том же исследовании.

5 Следовательно, соединение 827599 является явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Например, как показано в Примере 11 (ниже в данном документе), при тестировании в концентрациях 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ и 20,000 мкМ соединение 827599 продемонстрировало ИК₅₀ 0,40 мкМ в клетках SHSH-SY5Y. Соединение 387985 для сравнения продемонстрировало ИК₅₀ 4,20 мкМ в том же исследовании. Следовательно, соединение 827599 является

10 явно более сильнодействующим, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Например, как показано в Примере 17 (ниже в данном документе), у мышей C57/B16 дикого типа через 3 часа после ICV введения 700 мкг олигонуклеотида соединение 827599 продемонстрировало балл для батареи КФТ 0,0, тогда как соединение 387985 для сравнения продемонстрировало балл для батареи КФТ

15 6,0. Следовательно, соединение 827599 является явно более переносимым, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

Например, как показано в Примере 18 (ниже в данном документе), у крыс линии Спрег-Доули через 3 часа после IT введения 3 мг олигонуклеотида соединение 827599 продемонстрировало балл для батареи КФТ 2,0, тогда как соединение 387985 для сравнения продемонстрировало балл для батареи КФТ 3,8.

20 Следовательно, соединение 827599 является явно более переносимым, чем соединение 387985 для сравнения в этом анализе.

IX. Некоторые области горячих точек мутагенеза

1. Азотистые основания 50915-50943 SEQ ID NO: 2

25 В определенных вариантах осуществления азотистые основания 50915-50943 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 50915-50943 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры или смешанные сEt/МОЕ-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 243, 1601-1603 и 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196 и 2197 комплементарны азотистым основаниям 50915-50943 SEQ ID NO: 2.

35 В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 50915-50943 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 45 % -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

2. Азотистые основания 19630-19656 SEQ ID NO: 2

40 В определенных вариантах осуществления азотистые основания 19630-19656 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные

олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 19630-19656 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэтмеры. В определенных вариантах осуществления гэтмеры представляют собой МОЕ-гэтмеры или смешанные сEt/МОЕ-гэтмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротиоатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 1103, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706 и 1707 комплементарны азотистым основаниям 19630-19656 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 19630-19656 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 48% -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

3. Азотистые основания 28451-28491 SEQ ID NO: 2

В определенных вариантах осуществления азотистые основания 28451-28491 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 28451-28491 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэтмеры. В определенных вариантах осуществления гэтмеры представляют собой МОЕ-гэтмеры или смешанные сEt/МОЕ-гэтмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротиоатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 1168, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1890, 1891, 1892 и 1893 комплементарны азотистым основаниям 28451-28491 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 28451-28491 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 47% -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

4. Азотистые основания 48712-48760 SEQ ID NO: 2

В определенных вариантах осуществления азотистые основания 48712-48760 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 48712-48760 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэтмеры. В определенных вариантах осуществления гэтмеры представляют собой МОЕ-гэтмеры или смешанные сEt/МОЕ-гэтмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротиоатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 471, 1585-1588 и 2157-2166 комплементарны азотистым основаниям 48712-48760 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 48712-48760 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 40% -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

5. Азотистые основания 23279-23315 SEQ ID NO: 2

В определенных вариантах осуществления азотистые основания 23279-23315 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 23279-23315 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры или смешанные сEt/MOE-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротионатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 164, 1130-1133 и 1797-1810 комплементарны азотистым основаниям 23279-23315 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 23279-23315 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 57% -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

6. Азотистые основания 20964-21018 SEQ ID NO: 2

В определенных вариантах осуществления азотистые основания 20964-21018 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 20964-21018 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры или смешанные сEt/MOE-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротионатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 391, 468, 1112-1116 и 1723-1741 комплементарны азотистым основаниям 20964-21018 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 20964-21018 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 42 % -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

7. Азотистые основания 22454-22477 SEQ ID NO: 2

В определенных вариантах осуществления азотистые основания 22454-22477 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 22454-22477 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры или смешанные сEt/MOE-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротионатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 88, 1123-1126 и 1778-1782 комплементарны азотистым основаниям 22454-22477 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 22454-22477 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 50% -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

8. Азотистые основания 72294-72321 SEQ ID NO: 2

5 В определенных вариантах осуществления азотистые основания 72294-72321 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 72294-72321 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры или смешанные сЕт/МОЕ-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротиоатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

15 Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 1323 и 2345-2353 комплементарны азотистым основаниям 72294-72321 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 72294-72321 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 58% -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

9. Азотистые основания 20549-20581 SEQ ID NO: 2

20 В определенных вариантах осуществления азотистые основания 20549-20581 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 20549-20581 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры или смешанные сЕт/МОЕ-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротиоатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями.

25 Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 314 и 1107-1110 комплементарны азотистым основаниям 20549-20581 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 20549-20581 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 58% -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

10. Азотистые основания 27412-27432 SEQ ID NO: 2

35 В определенных вариантах осуществления азотистые основания 27412-27432 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек мутагенеза. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны азотистым основаниям 27412-27432 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 или 20 азотистых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой МОЕ-гэпмеры или смешанные сЕт/МОЕ-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов связаны фосфоротиоатными межнуклеозидными связями и фосфодиэфирными

межнуклеозидными связями.

Последовательности азотистых оснований SEQ ID NO: 468, 1113-1114, и 1163 комплементарны азотистым основаниям 27412-27432 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные азотистым основаниям 27412-27432 SEQ ID NO: 2, достигают по меньшей мере 62 % -ного снижения РНК SNCA *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

Неограничивающее описание и включение посредством ссылки

Каждая из литературных и патентных публикаций, перечисленных в данном документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Хотя некоторые соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, были описаны со спецификой в соответствии с определенными вариантами осуществления, следующие примеры служат только для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не предназначены для их ограничения. Каждая из ссылок, номеров доступа GenBank и тому подобного, приведенного в данной заявке, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Хотя перечень последовательностей, сопровождающий эту заявку, идентифицирует каждую последовательность как «РНК» или «ДНК», как требуется, в действительности эти последовательности могут быть изменены любой комбинацией химических модификаций. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такое обозначение как «РНК» или «ДНК» для описания модифицированных олигонуклеотидов является, в некоторых случаях, произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2'-ОН сахарный фрагмент и тиминовое основание, можно описать как ДНК, имеющую модифицированный сахар (2'-ОН вместо одного 2'-Н ДНК) или как РНК, имеющую модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо урацила РНК). Соответственно, последовательности нуклеиновых кислот, представленные в данном документе, включая, но не ограничиваясь таковыми в перечне последовательностей, предназначены для охвата нуклеиновых кислот, содержащих любую комбинацию природной или модифицированной РНК и/или ДНК, включая, но не ограничиваясь, такие нуклеиновые кислоты, имеющие модифицированные азотистые основания. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигомерное соединение, имеющее последовательность азотистых оснований «ATCGATCG», охватывает любые олигомерные соединения, имеющие такую последовательность азотистых оснований, как модифицированную, так и немодифицированную, включая, но не ограничиваясь ими, такие соединения, содержащие основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность «AUCGAUCG», и соединения, имеющие некоторые основания ДНК и некоторые основания РНК, такие как «AUCGATCG», и олигомерные соединения, имеющие другие модифицированные азотистые основания, такие как «AT^mCGAUCG», где ^mC обозначает цитозинное основание, содержащее метильную группу в 5-положении.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или более асимметричных центров и, следовательно, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные конфигурации, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*) или (*S*), как α или β , например, для сахарных аномеров, или

как (D) или (L), например, для аминокислот и т. д. Соединения, представленные в данном документе, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Представленные в данном документе соединения, которые изображены или описаны с неопределенной стереохимией, включают все такие возможные изомеры, включая их

5 стереослучайные и оптически чистые формы, если не указано иное. Аналогично, таутомерные формы соединений согласно данному документу также включены, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в данном документе, предназначены для включения соответствующих солевых форм.

Описанные в данном документе соединения включают варианты, в которых один или более атомов

10 заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения в данном документе, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замены дейтерия для каждого из атомов водорода ^1H . Изотопные замещения, охватываемые соединениями согласно данному документу, включают, но не ограничиваются ими: ^2H или ^3H вместо ^1H , ^{13}C или ^{14}C вместо ^{12}C , ^{15}N вместо ^{14}N , ^{17}O или ^{18}O вместо ^{16}O , и ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , или ^{36}S вместо ^{32}S . В определенных вариантах

15 осуществления замещения нерадиоактивным изотопом могут придавать новые свойства олигомерному соединению, которые полезны для применения в качестве терапевтического средства или средства для исследования. В определенных вариантах осуществления замещения радиоактивным изотопом могут сделать соединение пригодным для исследовательских или диагностических целей, таких как визуализация.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют определенные варианты осуществления данного описания и не являются ограничивающими. Кроме того, когда предусмотрены конкретные варианты осуществления, авторы изобретения предполагают общее применение этих конкретных вариантов осуществления. Например, описание олигонуклеотида, имеющего конкретный мотив, обеспечивает соответствующее обоснование для

20 дополнительных олигонуклеотидов, имеющих такой же или подобный мотив. И, например, если конкретная высокоаффинная модификация появляется в конкретном положении, другие высокоаффинные модификации

25 в том же положении считаются подходящими, если не указано иное.

Пример 1. Влияние 5-8-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на SNCA человека *in vitro*, однократная доза

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте SNCA человека, были разработаны и протестированы в отношении их влияния на мРНК SNCA *in vitro*. Модифицированные олигонуклеотиды были протестированы в серии экспериментов, в которых были сходные условия

30 культивирования.

Культивируемые клетки SH-SY5Y с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали с

35 использованием электропорации с концентрацией 7000 нМ модифицированного олигонуклеотида или без модифицированного олигонуклеотида для необработанных контролей. Примерно через 24 часа РНК выделяли из клеток и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров человека RTS2621 (прямая последовательность

40 АСГААСТГААГСТТААГААТАТСТ, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; обратная последовательность GAGCACTTGTACAGGATGGAACAT, обозначенная в данном документе как SEQ ID

NO: 12; последовательность зонда TGCTCCCAAGTTTCTTGAGATCTGCTGACA, обозначенная в данном документе как SEQ ID: 13), был использован для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA

корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®.

Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента снижения количества мРНК SNCA по

сравнению с необработанными контрольными клетками (эти условия описывают «стандартный клеточный анализ»). Модифицированные олигонуклеотиды, отмеченные звездочкой (*), нацелены на область ампликона набора праймеров и зондов. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективности олигонуклеотидов, нацеленных на область ампликона. Соединение № 387978, ранее описанное в WO 2012/068405, также было протестировано и представляет собой олигонуклеотид для

сравнения. Соединение № 387978 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый остаток цитозина представляет собой 5-метилцитозин.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах 1-7 представляют собой 5-8-4 смешанные МОЕ/сEt-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 17 азотистых оснований, причем сегмент «центральный гэп» содержит восемь 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментом «крыло» на 5'-конце, содержащем пять 2'-МОЕ-нуклеозидов, и сегментом «крыло» на 3'-конце, содержащем два сEt нуклеозида и два 2'-МОЕ-нуклеозида. Сахарный мотив для гэпмеров (5'-3'): eeeeeeddddddkee; где «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар; «e» представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный сахар; и «k» представляет собой сEt-модифицированный сахар. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозины. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и фосфоротиоатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (5'-3'): soooosssssso; где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. «Старт-сайт» обозначает крайний 5' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. «Стоп-сайт» обозначает крайний 3' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенных ниже Таблицах, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты SNCA человека SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, как указано. «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100 % комплементарностью. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, уменьшали количество мРНК SNCA человека.

Таблица 1

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-8-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение	Старт	Стоп	Старт	Стоп	Последовательность (5'-3')	%	SEQ
Отсутствует	SEQ ID No: 1	SEQ ID No: 1	SEQ ID No: 2	SEQ ID No: 2		снижения	ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	64	21

709518	9	25	3191	3207	TAGTCCTCCTCCTTCTC	34	30
709524	102	118	3284	3300	TGCAGCCCCGCACGCACC	33	31
709530	232	248	H/Д	H/Д	TTACACCACACTGTCTGT	43	32
709536	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	81	33
709542	256	272	4707	4723	TACATCCATGGCTAATG	53	34
709548	278	294	4729	4745	CCTTTGAAAGTCCTTTC	62	35
709554	288	304	4739	4755	CCCTCCTTGGCCTTTGA	54	36
709560	372	388	H/Д	H/Д	GAGCCTACATAGAGAAC	61	37
709566	385	401	12198	12214	CTCCTTGGTTTTGGAGC	22	38
709572	405	421	12218	12234	GCCACACCATGCACCAC	79	39
709578	440	456	18007	18023	TTGTCACTTGCTCTTTG	65	40
709584	450	466	18017	18033	CCTCCAACATTTGTCAC	23	41
709590	470	486	18037	18053	TCACACCCGTCACCACT	58	42
709596	512	528	18079	18095	CAATGCTCCCTGCTCCC	61	43
709602	584	600	111119	111135	GAATTCCTTCCTGTGGG	0	44
709608	650	666	H/Д	H/Д	CTTGATACCCTTCCTCA	0	45
709614*	729	745	113797	113813	CTTGTACAGGATGGAAC	1	46
709620	789	805	113857	113873	TTCGAGATACACTGTAA	34	47
709626	798	814	113866	113882	ATGGAAGACTTCGAGAT	0	48
709632	866	882	113934	113950	TCACTTCAGTGAAAGGG	67	49
709638	892	908	113960	113976	CACACAAAGACCCTGCT	0	50
709644	906	922	113974	113990	CACAAAATCCACAGCAC	0	51
709650	934	950	114002	114018	AATTTGTTTTAACATCG	0	52
709656	956	972	114024	114040	TGGTAGTCACTTAGGTG	30	53
709662	1034	1050	114102	114118	TCTTATAATATATGATA	0	54
709668	1133	1149	114201	114217	CATAGTTTCATGCTCAC	66	55
709674	1213	1229	114281	114297	TTCTCACCATTTATATA	9	56
709680	1277	1293	114345	114361	TATTATTAAAGTGAGAT	13	57
709686	1327	1343	114395	114411	TTTGTCTTTTGTGTCAG	22	58
709692	1410	1426	114478	114494	TCCGAGTGTAGGGTTAA	12	59
709698	1476	1492	114544	114560	AATCACAGCCACTTAAG	11	60
709704	1590	1606	114658	114674	ACATCAAACAACAGTTC	0	61
709710	1716	1732	114784	114800	AGGTACAGCATTCACAC	14	62
709716	1744	1760	114812	114828	CATGGTCGAATATTATT	25	63
709722	1816	1832	114884	114900	AAGGAGGGTGTAGTCAA	40	64
709728	1882	1898	114950	114966	AAGTTAACCACATTCTC	5	65
709734	2013	2029	115081	115097	GGTAGTTCCAACGATGT	29	66
709740	2079	2095	115147	115163	CAACATTTAAAGGAGGC	35	67
709746	2165	2181	115233	115249	TTTTCAGCACCCCATGGG	2	68

709752	2261	2277	115329	115345	GTGACTTTTAGAAATGA	43	69
709758	2327	2343	115395	115411	CTCATGAATACATATAA	11	70
709764	2400	2416	115468	115484	TTCTATGGTAACCATCC	37	71
709770	2469	2485	115537	115553	TAGTGTAAGATGACACA	11	72
709776	2540	2556	115608	115624	ACTGTTCAATAACAAAT	33	73
709782	2648	2664	115716	115732	TCCTCTATTTCTTAATT	1	74
709788	2714	2730	115782	115798	TAAATTCATGGTCACAA	68	75
709794	2783	2799	115851	115867	AAAATTACCGTCAGATA	36	76
709800	2867	2883	115935	115951	AGGCTTATATGACTTAA	12	77
709806	2933	2949	116001	116017	GATTGATCCTCAGGCCA	41	78
709812	2999	3015	116067	116083	ACCGTGGAGTCATATGA	0	79
709818	3065	3081	116133	116149	ACACATTAGATTGTTCT	16	80
709824	3131	3147	116199	116215	GAAACATGTTTGCATCT	47	81
709836	Н/Д	Н/Д	3445	3461	GGCGACGCGAGGCTGGG	22	82
709842	Н/Д	Н/Д	3553	3569	ACAATCCCAAATAATA	6	83
709854	Н/Д	Н/Д	2097	2113	GACAGCTGTTCTTGAT	32	84
709860	Н/Д	Н/Д	3957	3973	ACCAAGAGAGCGGGCAG	30	85
709866	Н/Д	Н/Д	8613	8629	AAAGAATGCCACTAGGC	23	86
709872	Н/Д	Н/Д	17660	17676	TACAGGTGCAGTTATAT	20	87
709878	Н/Д	Н/Д	22457	22473	GCCTGTGACCTGTGCTT	81	88
709884	Н/Д	Н/Д	27802	27818	GACATCTCTAACATAAA	56	89
709890	Н/Д	Н/Д	41133	41149	AACAGATTCCAGCAGAG	74	90
709896	Н/Д	Н/Д	48867	48883	GATGGATATTGACTCCT	53	91
709902	Н/Д	Н/Д	54583	54599	TATATGCATTTTTCAGG	48	92
709908	Н/Д	Н/Д	57557	57573	AGACACTCTTACTTGAG	0	93
709914	Н/Д	Н/Д	71391	71407	TGAAGGACAACGTGTGA	26	94
709922	Н/Д	Н/Д	75588	75604	GACATCTGAAGTGTTCA	59	95
709928	Н/Д	Н/Д	78911	78927	ATAACCACCACTGAATT	12	96
709934	Н/Д	Н/Д	80751	80767	CCATGCTACATTGCTCA	18	97
709940	Н/Д	Н/Д	83531	83547	GAAAGAACAATGTCATC	75	98
709946	Н/Д	Н/Д	89651	89667	ACAAACCCAAAGAGATT	51	99
	Н/Д	Н/Д	88646	88662			
709952	Н/Д	Н/Д	89681	89697	GTCCCCAATCCCCACCC	11	100
	Н/Д	Н/Д	88676	88692			
709958	Н/Д	Н/Д	89722	89738	TCCTATAGAGATGAAGT	40	101
	Н/Д	Н/Д	88717	88733			
709964	Н/Д	Н/Д	89731	89747	TATCCACTCTCCTATAG	0	102
	Н/Д	Н/Д	88726	88742			
709970	Н/Д	Н/Д	89191	89207	TCCTTGAAAACTTCCAT	48	103

709976	Н/Д	Н/Д	93421	93437	GAGGTCAAATTTTCCAG	30	104
709982	Н/Д	Н/Д	105440	105456	GAGTGACAGTGGTGGGC	28	105

Таблица 2

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-8-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижен ия	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGCCCTTTGAAAGTCC	60	21
709519	22	38	3204	3220	GTCCTCCTCCTCCTAGT	32	106
709525	168	184	3350	3366	GGCTTGAAGGCAAGGCG	46	107
709531	233	249	Н/Д	Н/Д	TTACACCACACTGTCTG	33	108
709537	242	258	4693	4709	ATGAATTCCTTTACACC	46	109
709543	257	273	4708	4724	ATACATCCATGGCTAAT	62	110
709549	280	296	4731	4747	GGCCTTTGAAAGTCCTT	72	111
709555	301	317	4752	4768	AGCAGCCACAACCTCCCT	75	112
709561	377	393	Н/Д	Н/Д	TTTTGGAGCCTACATAG	28	113
709567	387	403	12200	12216	CCCTCCTTGGTTTTGGA	46	114
709573	406	422	12219	12235	TGCCACACCATGCACCA	66	115
709579	442	458	18009	18025	ATTTGTCACTTGCTCTT	69	116
709585	453	469	18020	18036	GCTCCTCCAACATTTGT	57	117
709591	471	487	18038	18054	GTCACACCCGTCACCAC	71	118
709597	523	539	18090	18106	AGTGGCTGCTGCAATGC	68	119
709603	595	611	111130	111146	CATATCTTCCAGAATTC	9	120
709609*	671	687	113739	113755	CTTAGGCTTCAGGTTCTG	92	121
709615*	740	756	113808	113824	GGAAGTGAAGCACTTGTA	67	122
709621	790	806	113858	113874	CTTCGAGATACACTGTA	31	123
709627	800	816	113868	113884	TGATGGAAGACTTCGAG	12	124
709633	877	893	113945	113961	CTACCATGTATTCACTT	53	125
709639	893	909	113961	113977	GCACACAAAGACCCTGC	33	126
709645	908	924	113976	113992	GCCACAAAATCCACAGC	56	127
709651	944	960	114012	114028	AGGTGTTTTTAATTTGT	63	128
709657	967	983	114035	114051	TTAGAAATAAGTGGTAG	28	129
709663	1045	1061	114113	114129	ACACCTAAAAATCTTAT	26	130
709669	1144	1160	114212	114228	ATTTATAGGTGCATAGT	24	131
709675	1217	1233	114285	114301	TTAATTCTCACCATTTA	1	132
709681	1279	1295	114347	114363	TTTATTATTAAAGTGAG	4	133

709687	1347	1363	114415	114431	GCTATTAATAACTTTAT	6	134
709693	1421	1437	114489	114505	CTTCAGGGAATTCCGAG	35	135
709699	1487	1503	114555	114571	TTTCAATAATTAATCAC	16	136
709705	1628	1644	114696	114712	GGCTCAATTAAAAATGT	0	137
709711	1727	1743	114795	114811	TATTGTCAGAAAGGTAC	28	138
709717	1749	1765	114817	114833	TTATTCATGGTCGAATA	0	139
709723	1827	1843	114895	114911	TATGGCTCTCTAAGGAG	17	140
709729	1893	1909	114961	114977	TGAGTTAAACAAAGTTA	6	141
709735	2024	2040	115092	115108	AAGGTGACTCTGGTAGT	35	142
709741	2090	2106	115158	115174	CATATATTTGGCAACAT	27	143
709747	2177	2193	115245	115261	CCATCAAGTTTATTTTC	30	144
709753	2272	2288	115340	115356	ACTTTCTACTAGTGACT	16	145
709759	2338	2354	115406	115422	ATATCACATTACTCATG	22	146
709765	2414	2430	115482	115498	GTAAAAAAGGAAGTTTC	11	147
709771	2480	2496	115548	115564	CCATTTCTCTCTAGTGT	16	148
709777	2551	2567	115619	115635	TCCTGAAATATACTGTT	5	149
709783	2659	2675	115727	115743	GTCTAGTTCTGTCCTCT	34	150
709789	2726	2742	115794	115810	CACATAAATCCTTAAAT	7	151
709795	2794	2810	115862	115878	TTCACTGCTCAAAAATT	8	152
709801	2878	2894	115946	115962	GCTTCCTGAAAAGGCTT	40	153
709807	2944	2960	116012	116028	ACCTAGGACTGGATTGA	1	154
709813	3010	3026	116078	116094	TGGTAAAGCCGACCGTG	29	155
709819	3076	3092	116144	116160	AATACCAAACCACACAT	4	156
709825	3145	3161	116213	116229	GCCAGAAAGATGAGGAA	13	157
709837	Н/Д	Н/Д	3456	3472	CGCTGTGAGCCGCGAC	0	158
709843	Н/Д	Н/Д	3586	3602	CCGCCTCTCTTTTTTT	26	159
709855	Н/Д	Н/Д	2112	2128	CTTTCAGAGCTGGAAGA	3	160
709861	Н/Д	Н/Д	4256	4272	CAGAACTAACTGCTCAC	28	161
709867	Н/Д	Н/Д	10668	10684	AACATCACATGGGCTCA	9	162
709873	Н/Д	Н/Д	18297	18313	TCTGGGTTAATGCCTGA	62	163
709879	Н/Д	Н/Д	23286	23302	ATTGTTCTCAGAGACCA	72	164
709885	Н/Д	Н/Д	31744	31760	ACAGTAAAGATTTGCAT	29	165
709891	Н/Д	Н/Д	42838	42854	TGATGCCTCTACCTCCA	70	166
709897	Н/Д	Н/Д	49481	49497	TTGAAATTTTCCAGCTA	69	167
	Н/Д	Н/Д	80992	81008			
709903	Н/Д	Н/Д	55047	55063	TATACCTAATATGTTTG	15	168
709909	Н/Д	Н/Д	58992	59008	ATTTTCATTAATCTGTGA	63	169
709915	Н/Д	Н/Д	73191	73207	CAGACTTTCTGTGTGGT	77	170
709923	Н/Д	Н/Д	76780	76796	AATTTGGAAGCTAATGT	24	171

709929	Н/Д	Н/Д	79117	79133	AGTTCCTCATGAGACCAG	56	172
709935	Н/Д	Н/Д	81199	81215	TGGCTTGGAGCAAAAGG	42	173
709941	Н/Д	Н/Д	85498	85514	TTATGCAGTGGAACATA	20	174
709947	Н/Д	Н/Д	88649	88665	CATACAAACCCAAAGAG	0	175
	Н/Д	Н/Д	89654	89670			
709953	Н/Д	Н/Д	88708	88724	GATGAAGTTAACTCCCT	62	176
	Н/Д	Н/Д	89713	89729			
709959	Н/Д	Н/Д	88719	88735	TCTCCTATAGAGATGAA	0	177
	Н/Д	Н/Д	89724	89740			
709965	Н/Д	Н/Д	88728	88744	TCTATCCACTCTCCTAT	35	178
	Н/Д	Н/Д	89733	89749			
709971	Н/Д	Н/Д	89219	89235	TCTGTAACTGAGGTAG	55	179
709977	Н/Д	Н/Д	93953	93969	GGCTTCTGGCTGACTGA	71	180
709983	Н/Д	Н/Д	106925	106941	GAACATTAATAATTTGCA	25	181

Таблица 3

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-8-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	72	21
709520	44	60	3226	3242	TGGGCCCCCTTCTGGTCG	14	182
709526	179	195	3361	3377	GAAAGGCAGAAGGCTTG	27	183
709532	234	250	Н/Д	Н/Д	CTTTACACCACACTGTC	45	184
709538	244	260	4695	4711	TAATGAATTCCTTTACA	35	185
709544	258	274	4709	4725	AATACATCCATGGCTAA	75	186
709550	282	298	4733	4749	TTGGCCTTTGAAAGTCC	77	187
709556	312	328	4763	4779	GTTTTCTCAGCAGCAGC	72	188
709562	379	395	Н/Д	Н/Д	GGTTTTGGAGCCTACAT	63	189
709568	395	411	12208	12224	GCACCACTCCCTCCTTG	55	190
709574	408	424	12221	12237	GTTGCCACACCATGCAC	49	191
709580	444	460	18011	18027	ACATTTGTCACTTGCTC	77	192
709586	464	480	18031	18047	CCGTCACCACTGCTCCT	83	193
709592	473	489	18040	18056	CTGTACACCCGTCACC	78	194
709598	534	550	18101	18117	TTGACAAAGCCAGTGGC	31	195
709604	606	622	111141	111157	GGATCCACAGGCATATC	29	196
709610*	682	698	113750	113766	CAAAGATATTTCTTAGG	23	197

709616*	751	767	113819	113835	CTGGGCACATTGGAACCT	4	198
709622	792	808	113860	113876	GACTTCGAGATACACTG	57	199
709628	811	827	113879	113895	TCAATCACTGCTGATGG	45	200
709634	887	903	113955	113971	AAAGACCCTGCTACCAT	52	201
709640	895	911	113963	113979	CAGCACACAAAGACCCT	65	202
709646	909	925	113977	113993	AGCCACAAAATCCACAG	56	203
709652	945	961	114013	114029	TAGGTGTTTTTAATTTG	52	204
709658	978	994	114046	114062	ATAGTGAGGATTTAGAA	19	205
709664	1056	1072	114124	114140	ATCATTA AAAAGACACCT	37	206
709670	1172	1188	114240	114256	CGCAAAATGGTAAAATT	25	207
709676	1226	1242	114294	114310	CGTTTTATTTTAATTCT	27	208
709682	1294	1310	114362	114378	CTTATAAGCATGATTTT	10	209
709688	1359	1375	114427	114443	CTTCTTCAAATGGCTAT	37	210
709694	1432	1448	114500	114516	TGGCAGTGTTGCTTCAG	63	211
709700	1520	1536	114588	114604	CTACAATAGTAGTTGGG	24	212
709706	1639	1655	114707	114723	TGTTAATAAAAGGCTCA	46	213
709712	1730	1746	114798	114814	ATTTATTGTCAGAAAGG	62	214
709718	1772	1788	114840	114856	GGGAACCCACTTTTTTTT	17	215
709724	1838	1854	114906	114922	CTAATGTGTCTTATGGC	39	216
709730	1904	1920	114972	114988	GTGAGGAATGCTGAGTT	25	217
709736	2035	2051	115103	115119	TGATCTCCTTTAAGGTG	10	218
709742	2107	2123	115175	115191	GGAAAAATCCTAGAATT	6	219
709748	2188	2204	115256	115272	AGAGTTTTTCACCATCA	37	220
709754	2283	2299	115351	115367	CTTGAAATTATACTTTC	37	221
709760	2349	2365	115417	115433	GCGCCCAATATATATCA	30	222
709766	2425	2441	115493	115509	TCTTCAATTAGGTAAAA	17	223
709772	2491	2507	115559	115575	CAAGAACTTACCATTT	11	224
709778	2562	2578	115630	115646	CTTTCTAACCTTCCTGA	21	225
709784	2670	2686	115738	115754	CACTGCTATCAGTCTAG	39	226
709790	2737	2753	115805	115821	GAATTTGTATCCACATA	53	227
709796	2806	2822	115874	115890	TATATAAAGTAATTCAC	12	228
709802	2889	2905	115957	115973	ATATGAGACAAGCTTCC	18	229
709808	2955	2971	116023	116039	CTGCAAAATAAACCTAG	41	230
709814	3021	3037	116089	116105	CTGAACTGTTTTGGTAA	30	231
709820	3087	3103	116155	116171	ACCCCACTTGGAATACC	37	232
709826	3156	3172	116224	116240	ATACTGGATAAGCCAGA	22	233
709832	Н/Д	Н/Д	18121	18137	CCTTGCCCAACTGGTCC	42	234
709838	Н/Д	Н/Д	3467	3483	CCAGAGGAGGCCGCTGT	15	235
709844	Н/Д	Н/Д	3597	3613	CCGACTCCTCCCCGCCT	24	236

709862	Н/Д	Н/Д	7047	7063	TCTTTCCACTCTATCAG	19	237
709868	Н/Д	Н/Д	10846	10862	ACTGCATATTTAGAGTC	13	238
709874	Н/Д	Н/Д	18424	18440	ACATGAAAGCCCTCATT	37	239
709880	Н/Д	Н/Д	25537	25553	ATGAATTGCCACTATAA	56	240
709886	Н/Д	Н/Д	32984	33000	TGGATAAAAGAAGTTAC	61	241
709892	Н/Д	Н/Д	43821	43837	TACTTCTCTGGACCTCT	74	242
709898	Н/Д	Н/Д	50921	50937	TTTCATCAATATCTGCA	90	243
709904	Н/Д	Н/Д	55614	55630	AATTTAACCTTAAAGTA	20	244
709910	Н/Д	Н/Д	59199	59215	GTAGAGGCCCAATAAGT	37	245
709916	Н/Д	Н/Д	74075	74091	AGTTATTGCTATCAAGA	57	246
709924	Н/Д	Н/Д	77666	77682	GACTCTAGAAAAGCTCT	70	247
709930	Н/Д	Н/Д	79403	79419	CTTTTTCACTTGTCTCA	48	248
709936	Н/Д	Н/Д	81475	81491	AGAGCTGTTTGAAGTGA	71	249
709942	Н/Д	Н/Д	85512	85528	ACCTATGTTGAACTTA	48	250
709948	Н/Д	Н/Д	88651	88667	GACATACAAACCCAAAG	46	251
	Н/Д	Н/Д	89656	89672			
709954	Н/Д	Н/Д	88711	88727	AGAGATGAAGTTAACTC	61	252
	Н/Д	Н/Д	89716	89732			
709960	Н/Д	Н/Д	88720	88736	CTCTCCTATAGAGATGA	44	253
	Н/Д	Н/Д	89725	89741			
709966	Н/Д	Н/Д	88757	88773	CCCTTTTCAAGAGCTTT	82	254
	Н/Д	Н/Д	89762	89778			
709972	Н/Д	Н/Д	89254	89270	TAAGCTCATATTTATAG	23	255
709978	Н/Д	Н/Д	94005	94021	TAAAAGATCATGAGGGC	47	256
709984	Н/Д	Н/Д	107602	107618	GAAACATGAGTTTAATA	9	257

Таблица 4

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-8-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID №: 1	Стоп SEQ ID №: 1	Старт SEQ ID №: 2	Стоп SEQ ID №: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	71	21
709521	55	71	3237	3253	GCCCCCTCTCTTGGGCC	8	258
709527	190	206	3372	3388	TCACGAGGGTGGAAGG	0	259
709533	236	252	4687	4703	TCCTTTACACCACACTG	63	260
709539	252	268	4703	4719	TCCATGGCTAATGAATT	24	261
709545	260	276	4711	4727	TGAATACATCCATGGCT	46	262

709551	283	299	4734	4750	CTTGGCCTTTGAAAGTC	72	263
709557	325	341	4776	4792	CACACCCTGTTTGGTTT	45	264
709563	381	397	12194	12210	TTGGTTTTGGAGCCTAC	69	265
709569	400	416	12213	12229	ACCATGCACCACTCCCT	41	266
709575	410	426	12223	12239	CTGTTGCCACACCATGC	45	267
709581	445	461	18012	18028	AACATTTGTCACTTGCT	65	268
709587	465	481	18032	18048	CCCGTCACCACTGCTCC	24	269
709593	475	491	18042	18058	TGCTGTCACACCCGTCA	55	270
709599	545	561	18112	18128	ACTGGTCCTTTTTGACA	15	271
709605	617	633	111152	111168	CCTCATTGTCAGGATCC	42	272
709611	693	709	113761	113777	GAAACTGGGAGCAAAGA	23	273
709617	762	778	113830	113846	AAATGTCATGACTGGGC	37	274
709623	793	809	113861	113877	AGACTTCGAGATACACT	36	275
709629	822	838	113890	113906	GTACAGATACTTCAATC	34	276
709635	888	904	113956	113972	CAAAGACCCTGCTACCA	8	277
709641	897	913	113965	113981	CACAGCACACAAAGACC	22	278
709647	910	926	113978	113994	AAGCCACAAAATCCACA	41	279
709653	947	963	114015	114031	CTTAGGTGTTTTTAATT	19	280
709659	1001	1017	114069	114085	TTCTGAACAACAGCAAC	41	281
709665	1067	1083	114135	114151	TCTTAGACAGTATCATT	38	282
709671	1183	1199	114251	114267	ATAAAACACATCGCAA	13	283
709677	1241	1257	114309	114325	TTTGCAATGAGATAACG	8	284
709683	1295	1311	114363	114379	GCTTATAAGCATGATTT	22	285
709689	1370	1386	114438	114454	TAAAATTCTCCTTCTT	4	286
709695	1443	1459	114511	114527	AAACACACTTCTGGCAG	19	287
709701	1531	1547	114599	114615	AATAGACCACTCTACAA	16	288
709707	1660	1676	114728	114744	CGAGACAAAAATAACAA	0	289
709713	1735	1751	114803	114819	ATATTATTTATTGTCAG	0	290
709719	1783	1799	114851	114867	GCTTAGTTCCTGGGAAC	5	291
709725	1849	1865	114917	114933	GCTAATATGTGCTAATG	29	292
709731	1930	1946	114998	115014	GAATTTCTGATGATTAA	9	293
709737	2046	2062	115114	115130	GTCTAGAGAATTGATCT	23	294
709743	2118	2134	115186	115202	ACCTTTCCTAAGGAAAA	0	295
709749	2200	2216	115268	115284	ATTAATTTATACAGAGT	5	296
709755	2294	2310	115362	115378	GAATATTCTGTCTTGAA	30	297
709761	2362	2378	115430	115446	TCCTTCCTCACCAGCGC	31	298
709767	2436	2452	115504	115520	GTAGTAGTCTCTCTTCA	26	299
709773	2507	2523	115575	115591	CATAACTTAAATAAAAC	0	300
709779	2573	2589	115641	115657	CCTAACCGCCACTTTCT	19	301

709785	2681	2697	115749	115765	TTGTTCTAGGTCACTGC	27	302
709791	2749	2765	115817	115833	CACTTTAAAGGAGAATT	0	303
709797	2827	2843	115895	115911	GTCCCAAATAAACTATT	0	304
709803	2900	2916	115968	115984	CTCGGGAGTGAATATGA	12	305
709809	2966	2982	116034	116050	AGAATGTAAGTCTGCAA	24	306
709815	3032	3048	116100	116116	CAAAGTGCACTCTGAAC	23	307
709821	3098	3114	116166	116182	TTCTGAAAAAGACCCCA	0	308
709827	3167	3183	116235	116251	CAAATAGCTACATACTG	2	309
709839	Н/Д	Н/Д	3495	3511	CGGAGGCGGCACCCGGG	8	310
709845	Н/Д	Н/Д	3608	3624	TCTCCACAACCTCCGACT	18	311
709863	Н/Д	Н/Д	7156	7172	TAATCAGGGAAGTGATG	0	312
709869	Н/Д	Н/Д	14963	14979	CTTCAGAAAATCTCCAG	33	313
709875	Н/Д	Н/Д	20562	20578	CACAACATGCTGCAAT	58	314
709881	Н/Д	Н/Д	25804	25820	ATCATCCAGTAGAGTGA	66	315
709887	Н/Д	Н/Д	33591	33607	GAGAACACTTAAGTGAA	44	316
709893	Н/Д	Н/Д	46160	46176	ATTTCCATGAAGCCAAG	88	317
	Н/Д	Н/Д	53645	53661			
709899	Н/Д	Н/Д	51477	51493	CTAGAGACCACCTGAGA	27	318
709905	Н/Д	Н/Д	56363	56379	CTAATGAACAGAGAAAG	2	319
709911	Н/Д	Н/Д	68799	68815	CCAAAGTAAGAGGAGAT	37	320
709917	Н/Д	Н/Д	74219	74235	TGTTGCTAAGCACAAAC	44	321
709925	Н/Д	Н/Д	78068	78084	TCAAGGTGCCATATCTG	51	322
709931	Н/Д	Н/Д	80286	80302	AAAGAAAGGCAGTGTTG	1	323
709937	Н/Д	Н/Д	82460	82476	CCAATATGGATTTCAGCA	46	324
709943	Н/Д	Н/Д	86783	86799	CAATTATTAGCAGTTAC	55	325
709949	Н/Д	Н/Д	88653	88669	TTGACATACAAACCCAA	60	326
	Н/Д	Н/Д	89658	89674			
709955	Н/Д	Н/Д	88713	88729	ATAGAGATGAAGTTAAC	49	327
	Н/Д	Н/Д	89718	89734			
709961	Н/Д	Н/Д	88722	88738	CACTCTCCTATAGAGAT	0	328
	Н/Д	Н/Д	89727	89743			
709967	Н/Д	Н/Д	88759	88775	TTCCCTTTTCAAGAGCT	77	329
	Н/Д	Н/Д	89764	89780			
709973	Н/Д	Н/Д	91417	91433	AGAAGGAATGCACAATA	37	330
709979	Н/Д	Н/Д	94055	94071	GCCATAATTCAAGTCAG	63	331
709985	Н/Д	Н/Д	108049	108065	ACTGACAACCTTACAGCA	30	332

Таблица 5

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-8-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров

со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTC C	58	21
709522	66	82	3248	3264	CTCGGTCGCTCGCCCCC	36	333
709528	201	217	3383	3399	CAGTTCTCCGCTCACGA	26	334
709534	237	253	4688	4704	TTCTTTTACACCACACT	60	335
709540	254	270	4705	4721	CATCCATGGCTAATGAA	47	336
709546	262	278	4713	4729	CATGAATACATCCATGG	31	337
709552	284	300	4735	4751	CCTTGGCCTTTGAAAGT	41	338
709558	336	352	4787	4803	GCTGCTTCTGCCACACC	61	339
709564	382	398	12195	12211	CTTGGTTTTGGAGCCTA	63	340
709570	402	418	12215	12231	ACACCATGCACCACTCC	56	341
709576	418	434	Н/Д	Н/Д	CTCAGCCACTGTTGCCA	57	342
709582	446	462	18013	18029	CAACATTTGTCACTTGC	72	343
709588	467	483	18034	18050	CACCCGTCACCACTGCT	56	344
709594	486	502	18053	18069	TTCTGGGCTACTGCTGT	11	345
709600	556	572	Н/Д	Н/Д	ATTCTTGCCCAACTGGT	7	346
709606	628	644	111163	111179	CATTTTCATAAGCCTCAT	12	347
709612*	704	720	113772	113788	GCAGATCTCAAGAAACT	45	348
709618	778	794	113846	113862	CTGTAAAACTTTGAGA	27	349
709624	794	810	113862	113878	AAGACTTCGAGATACAC	43	350
709630	844	860	113912	113928	CCGAAATGCTGAGTGGG	29	351
709636	889	905	113957	113973	ACAAAGACCCTGCTACC	14	352
709642	899	915	113967	113983	TCCACAGCACACAAAGA	30	353
709648	912	928	113980	113996	TGAAGCCACAAAATCCA	28	354
709654	949	965	114017	114033	CACTTAGGTGTTTTTAA	26	355
709660	1012	1028	114080	114096	TCACTAACAACCTTCTGA	34	356
709666	1091	1107	114159	114175	ACAAATTTACAATACG	32	357
709672	1198	1214	114266	114282	TACAAACACAAGTGAAT	14	358
709678	1266	1282	114334	114350	TGAGATGGGATAAAAAT	9	359
709684	1305	1321	114373	114389	AATTCATGTTGCTTATA	0	360
709690	1383	1399	114451	114467	TCTCTACCTCTTCTAAA	0	361
709696	1454	1470	114522	114538	AGTGCATACCAAAACAC	9	362
709702	1549	1565	114617	114633	GACAGGATTGAAGGGAG	26	363
709708	1671	1687	114739	114755	AAAAATTATTTTCGAGAC	0	364

709714	1738	1754	114806	114822	CGAATATTATTTATTGT	0	365
709720	1794	1810	114862	114878	TCTTCTACACTGCTTAG	14	366
709726	1860	1876	114928	114944	GCCTTGAATGTGCTAAT	38	367
709732	1991	2007	115059	115075	GGCATTTCCTGTAAAAA	21	368
709738	2057	2073	115125	115141	AATTTTTATCAGTCTAG	45	369
709744	2137	2153	115205	115221	TCTTCCCTGAAAGAGAA	6	370
709750	2239	2255	115307	115323	CCCCAGAATAATTAAAA	1	371
709756	2305	2321	115373	115389	TAGCATGTCTAGAATAT	23	372
709762	2378	2394	115446	115462	GTCACCTATTCCTCCTT	24	373
709768	2447	2463	115515	115531	CTTAGCACTCTGTAGTA	9	374
709774	2518	2534	115586	115602	CCTTGCTTAAACATAAC	16	375
709780	2596	2612	115664	115680	CTTTAGGTAGATTTAAA	0	376
709786	2692	2708	115760	115776	CTAATCTCAAATTGTTC	12	377
709792	2761	2777	115829	115845	TAAGGGAAGAAACACTT	11	378
709798	2838	2854	115906	115922	TTAAGTGTTTGGTCCCA	53	379
709804	2911	2927	115979	115995	CAGGTGAATGTCTCGGG	29	380
709810	2977	2993	116045	116061	AATAACTTGGGAGAATG	6	381
709816	3043	3059	116111	116127	CAATTGTGTGCCAAAGT	15	382
709822	3109	3125	116177	116193	TAGTGCAGAGATTCTGA	38	383
709828	3174	3190	116242	116258	TATGTCACAAATAGCTA	3	384
709834	Н/Д	Н/Д	3415	3431	AACCCGCTAACCTGTCTG	16	385
709840	Н/Д	Н/Д	3506	3522	CACAGGAAGGGCGGAGG	10	386
709846	Н/Д	Н/Д	3619	3635	GTCCCTCTGCTTCTCCA	4	387
709858	Н/Д	Н/Д	2166	2182	CATACACACGCGAACTT	4	388
709864	Н/Д	Н/Д	7240	7256	TCAATTATTCATATGTC	18	389
709870	Н/Д	Н/Д	15701	15717	CTGCACAGTAAAATGTA	8	390
709876	Н/Д	Н/Д	20986	21002	AGTGTGAGCAAACATTC	50	391
709876	Н/Д	Н/Д	27411	27427	AGTGTGAGCAAACATTC	50	391
709882	Н/Д	Н/Д	25926	25942	AATTGAATACATTGTCT	63	392
709888	Н/Д	Н/Д	39106	39122	TCCTAAAGTATTGCACT	31	393
709894	Н/Д	Н/Д	48228	48244	CCTGGTCATGACTCTGA	62	394
709900	Н/Д	Н/Д	52420	52436	GATCAAATGTATAGAGA	62	395
709906	Н/Д	Н/Д	56773	56789	AGAGGCAGGGCTAGACA	13	396
709912	Н/Д	Н/Д	68801	68817	TGCCAAAGTAAGAGGAG	56	397
709919	Н/Д	Н/Д	74295	74311	ATAGAACTCTGTAGTCA	72	398
709926	Н/Д	Н/Д	78080	78096	CAAATGAACTTCTCAAG	7	399
709932	Н/Д	Н/Д	80397	80413	AAATTACACTGTTGAAT	32	400
709938	Н/Д	Н/Д	82770	82786	GGCAAAGGGCTCTGGTG	34	401
709944	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	76	402

709950	Н/Д	Н/Д	88655	88671	АСТТGACATACAAACCC	45	403
709950	Н/Д	Н/Д	89660	89676	АСТТGACATACAAACCC	45	403
709956	Н/Д	Н/Д	88714	88730	TATAGAGATGAAGTTAA	26	404
	Н/Д	Н/Д	89719	89735			
709962	Н/Д	Н/Д	88723	88739	CCACTCTCCTATAGAGA	18	405
	Н/Д	Н/Д	89728	89744			
709968	Н/Д	Н/Д	88761	88777	ATTTCCCTTTTCAAGAG	19	406
	Н/Д	Н/Д	89766	89782		19	406
709974	Н/Д	Н/Д	92159	92175	ТААСТССАТТТААТТГТ	17	407
709980	Н/Д	Н/Д	99285	99301	АСАГТАСАСТАТТТГТТ	25	408
709986	Н/Д	Н/Д	109588	109604	АССАССССАААСТАССТ	0	409

Таблица 6

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-8-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTC C	64	21
709523	91	107	3273	3289	CGCACCTCACTTCCGCG	20	410
709529	212	228	3394	3410	ATGGCCACTCCCAGTTC	21	411
709535	238	254	4689	4705	ATTCCTTTACACCACAC	84	412
709541	255	271	4706	4722	ACATCCATGGCTAATGA	43	413
709547	266	282	4717	4733	CTTTCATGAATACATCC	81	414
709553	286	302	4737	4753	CTCCTTGGCCTTTGAAA	31	415
709559	361	377	4812	4828	GAGAACACCCTCTTTTG	15	416
709565	383	399	12196	12212	CCTTGGTTTTGGAGCCT	63	417
709571	404	420	12217	12233	CCACACCATGCACCACT	63	418
709577	431	447	17998	18014	GCTCTTTGGTCTTCTCA	45	419
709583	448	464	18015	18031	TCCAACATTTGTCACTT	22	420
709589	469	485	18036	18052	CACACCCGTCACCACTG	48	421
709595	501	517	18068	18084	GCTCCCTCCACTGTCTT	28	422
709601	567	583	Н/Д	Н/Д	GCTCCTTCTTCATTCTT	5	423
709607	639	655	Н/Д	Н/Д	TCCTCAGAAGGCATTTC	0	424
709613*	715	731	113783	113799	AACATCTGTCAGCAGAT	56	425
709619	788	804	113856	113872	TCGAGATACACTGTAAA	18	426
709625	796	812	113864	113880	GGAAGACTTCGAGATAC	64	427

709631	855	871	113923	113939	AAAGGGAAGCACCGAAA	25	428
709637	891	907	113959	113975	ACACAAAGACCCTGCTA	12	429
709643	904	920	113972	113988	CAAAATCCACAGCACAC	50	430
709649	914	930	113982	113998	ATTGAAGCCACAAAATC	13	431
709655	952	968	114020	114036	AGTCACTTAGGTGTTTT	32	432
709661	1023	1039	114091	114107	ATGATAGCAAATCACTA	22	433
709667	1122	1138	114190	114206	GCTCACATATTTTTAAG	18	434
709673	1209	1225	114277	114293	CACCATTTATATACAAA	20	435
709679	1274	1290	114342	114358	TATTAAAGTGAGATGGG	28	436
709685	1316	1332	114384	114400	TGTCAGTTCTTAATTCA	17	437
709691	1399	1415	114467	114483	GGTTAATGTTCCATTTT	29	438
709697	1465	1481	114533	114549	CTTAAGGAACCAGTGCA	30	439
709703	1579	1595	114647	114663	CAGTTCCCCAAAATACG	0	440
709709	1705	1721	114773	114789	TCACACCAATATCAGAC	36	441
709715	1740	1756	114808	114824	GTCGAATATTATTTATT	11	442
709721	1805	1821	114873	114889	AGTCAAAATCATCTTCT	17	443
709727	1871	1887	114939	114955	ATTCTCTCAGAGCCTTG	72	444
709733	2002	2018	115070	115086	CGATGTTTAAAGGCATT	0	445
709739	2068	2084	115136	115152	GGAGGCCATGAAATTTT	39	446
709745	2148	2164	115216	115232	GAGTTAATAGATCTTCC	36	447
709751	2250	2266	115318	115334	AAATGACTATGCCCCAG	44	448
709757	2316	2332	115384	115400	ATATAAACTGCTAGCAT	23	449
709763	2389	2405	115457	115473	CCATCCTTATAGTCACT	48	450
709769	2458	2474	115526	115542	GACACATGCAGCTTAGC	42	451
709775	2529	2545	115597	115613	ACAAATCCTTTCCTTGC	12	452
709781	2631	2647	115699	115715	TAATACCAATACTTTTA	21	453
709787	2703	2719	115771	115787	TCACAACCTTCCTAATC	0	454
709793	2772	2788	115840	115856	CAGATAAATATTAAGGG	0	455
709799	2856	2872	115924	115940	ACTTAAAGAACTTTTTG	11	456
709805	2922	2938	115990	116006	AGGCCACTTGGCAGGTG	16	457
709811	2988	3004	116056	116072	ATATGAGGCTGAATAAC	16	458
709817	3054	3070	116122	116138	TGTTCTGTTCCCAATTG	48	459
709823	3120	3136	116188	116204	GCATCTCACACTAGTGC	30	460
709829	3180	3196	116248	116264	ATTTATTATGTCACAAA	0	461
709835	Н/Д	Н/Д	3426	3442	AGTGGGAGGCAAACCCG	8	462
709841	Н/Д	Н/Д	3517	3533	GAAAAGGAGCGCACAGG	32	463
709853	Н/Д	Н/Д	2086	2102	CTGGATCACACCAGAAT	16	464
709859	Н/Д	Н/Д	2500	2516	CTATCACCATTTTCCTT	13	465
	Н/Д	Н/Д	112970	112986			

709865	Н/Д	Н/Д	7406	7422	AGCCATAAGTGAAATTA	48	466
709871	Н/Д	Н/Д	15993	16009	AGTTCGATTTAAATGCC	27	467
709877	Н/Д	Н/Д	20988	21004	ACAGTGTGAGCAAACAT	62	468
	Н/Д	Н/Д	27413	27429			
709883	Н/Д	Н/Д	26205	26221	CCCTCTTTGTGTTATAC	74	469
709889	Н/Д	Н/Д	40203	40219	GAAAGTTTTTATGGAGA	22	470
709895	Н/Д	Н/Д	48716	48732	TGTATTTTGGATGCTTC	85	471
709901	Н/Д	Н/Д	52979	52995	GAAGTGACTATGTCTTC	46	472
709907	Н/Д	Н/Д	57491	57507	GCCAAATGAATGGGCCA	59	473
709913	Н/Д	Н/Д	68942	68958	ATCAAAAAGGAACATCAA	35	474
709921	Н/Д	Н/Д	75328	75344	TATTCCTCTCCTCCATG	34	475
709927	Н/Д	Н/Д	78404	78420	AATGTTGGCAAGCTTGA	48	476
709933	Н/Д	Н/Д	80489	80505	ACTCACACTGCCTAGCT	36	477
709939	Н/Д	Н/Д	83333	83349	CCTATATATTCAAGATG	22	478
709945	Н/Д	Н/Д	88047	88063	AGAAGCTATCAAGACAT	60	479
709951	Н/Д	Н/Д	88657	88673	CCACTTGACATACAAAC	24	480
	Н/Д	Н/Д	89662	89678			
709957	Н/Д	Н/Д	88715	88731	CTATAGAGATGAAGTTA	39	481
709957	Н/Д	Н/Д	89720	89736			
709963	Н/Д	Н/Д	88725	88741	ATCCACTCTCCTATAGA	6	482
709963	Н/Д	Н/Д	89730	89746			
709969	Н/Д	Н/Д	89098	89114	AATAGGAGTTCAATGAA	33	483
709975	Н/Д	Н/Д	93354	93370	GTTAGATAATTATTGAG	20	484
709981	Н/Д	Н/Д	100015	100031	CTTCAAACCTTTTGACC	15	485
709987	Н/Д	Н/Д	110359	110375	CCTATTTATGGTATAAT	0	486

Таблица 7

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-8-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Стар т SEQ ID No: 3	Сто п SEQ ID No: 3	Стар т SEQ ID No: 4	Сто п SEQ ID No: 4	Стар т SEQ ID No: 5	Сто п SEQ ID No: 5	Стар т SEQ ID No: 6	Сто п SEQ ID No: 6	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
709830	369	385	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	ACTACATAGAGA ACACC	60	487
709831	380	396	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TCTTCTCAGCCAC TACA	23	488

709833	523	539	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TTGATACCCTTCC TTGC	0	489
709847	Н/Д	Н/Д	388	404	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	ACCACACTGAGT CCCTC	0	490
709848	Н/Д	Н/Д	389	405	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	CACCACACTGAG TCCCT	22	491
709849	Н/Д	Н/Д	390	406	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	ACACCACACTGA GTCCC	11	492
709850	Н/Д	Н/Д	392	408	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TTACACCACACT GAGTC	26	493
709851	Н/Д	Н/Д	393	409	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TTTACACCACAC TGAGT	23	494
709852	Н/Д	Н/Д	394	410	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	CTTTACACCACA CTGAG	24	495
709856	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	38	54	Н/Д	Н/Д	TACACCACACTC TTTCA	22	496
709857	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	89	105	CCACACTCACTT CCGCG	15	497

Пример 2. Влияние 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на SNCA человека *in vitro*, однократная доза

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте SNCA человека, были сконструированы и протестированы, как описано в Примере 1, в отношении их влияния на мРНК SNCA *in vitro*. Модифицированные олигонуклеотиды были протестированы в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования.

Модифицированные олигонуклеотиды, отмеченные звездочкой (*), нацелены на область ампликона набора праймеров и зондов. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективности олигонуклеотидов, нацеленных на область ампликона. Соединение № 387978, ранее описанное в WO 2012/068405, также было протестировано и представляет собой олигонуклеотид для сравнения. Соединение № 387978 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый остаток цитозина представляет собой 5'-метилцитозин.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах 7-13 представляют собой 4-9-4 МОЕ/сEt-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 17 азотистых оснований, при этом сегмент «центральный гэп» содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами «крыло» как на 5'-конце, так и на 3'-конце, содержащими два 2'-МОЕ-нуклеозида и два сEt нуклеозида. Сахарный мотив для гэпмеров (5'-3'): eekkkdddddskkee; где «d» представляет собой 2'-деоксирибозный сахар; «e» представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный сахар; и «k» представляет собой сEt-модифицированный сахар. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5'-метилцитозины. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и фосфоротиоатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (5'-3'): soooossssssooss; где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а

«s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. «Старт-сайт» обозначает крайний 5' нуклеозид, к которому гэлмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. «Стоп-сайт» обозначает крайний 3' нуклеозид, к которому гэлмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

- 5 Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенных ниже Таблицах, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты SNCA человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100 % комплементарностью. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано ниже,
- 10 модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, уменьшали количество мРНК SNCA человека.

Таблица 8
Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэлмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	9	21
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	92	33
740316	Н/Д	Н/Д	3416	3432	AAACCCGCTAACCTGTC	16	498
740317	Н/Д	Н/Д	3419	3435	GGCAAACCCGCTAACCT	47	499
740318	Н/Д	Н/Д	3422	3438	GGAGGCAAACCCGCTAA	13	500
740319	Н/Д	Н/Д	3425	3441	GTGGGAGGCAAACCCGC	2	501
740320	Н/Д	Н/Д	3428	3444	GGAGTGGGAGGCAAACC	18	502
740321	Н/Д	Н/Д	3446	3462	CGGCGACGCGAGGCTGG	16	503
740322	Н/Д	Н/Д	3449	3465	AGCCGCGCGACGCGAGGC	25	504
740323	Н/Д	Н/Д	3452	3468	GTGAGCCGGCGACGCGA	51	505
740324	Н/Д	Н/Д	3455	3471	GCTGTGAGCCGGCGACG	66	506
740325	Н/Д	Н/Д	3458	3474	GCCGCTGTGAGCCGGCG	5	507
740326	Н/Д	Н/Д	3463	3479	AGGAGGCCGCTGTGAGC	45	508
740327	Н/Д	Н/Д	3466	3482	CAGAGGAGGCCGCTGTG	21	509
740328	Н/Д	Н/Д	3469	3485	CCCCAGAGGAGGCCGCT	23	510
740329	Н/Д	Н/Д	3472	3488	TGTCCCCAGAGGAGGCC	0	511
740330	Н/Д	Н/Д	3475	3491	GACTGTCCCCAGAGGAG	24	512
740331	Н/Д	Н/Д	3496	3512	GCGGAGGCCGGCACCCGG	13	513
740332	Н/Д	Н/Д	3499	3515	AGGGCGGAGGCCGGCACC	25	514
740333	Н/Д	Н/Д	3502	3518	GGAAGGGCGGAGGCCGC	28	515
740334	Н/Д	Н/Д	3505	3521	ACAGGAAGGGCGGAGGC	1	516
740335	Н/Д	Н/Д	3508	3524	CGCACAGGAAGGGCGGA	19	517

740336	Н/Д	Н/Д	3511	3527	GAGCGCACAGGAAGGGC	33	518
740337	Н/Д	Н/Д	3514	3530	AAGGAGCGCACAGGAAG	64	519
740338	Н/Д	Н/Д	3518	3534	GGAAAAGGAGCGCACAG	40	520
740339	Н/Д	Н/Д	3521	3537	GAAGGAAAAGGAGCGCA	36	521
740340	Н/Д	Н/Д	3532	3548	ATAGGAAAGAAGAAGGA	42	522
740341	Н/Д	Н/Д	3536	3552	TTTAATAGGAAAGAAGA	3	523
740342	Н/Д	Н/Д	3540	3556	AATATTTAATAGGAAAG	0	524
740343	Н/Д	Н/Д	3548	3564	TCCCAAATAATATTTAA	42	525
740344	Н/Д	Н/Д	3551	3567	AATTCCCAAATAATATT	28	526
740345	Н/Д	Н/Д	3554	3570	AACAATTCCCAAATAAT	33	527
740346	Н/Д	Н/Д	3558	3574	TTTAAACAATTCCCAA	15	528
740347	Н/Д	Н/Д	3561	3577	AAATTTAAACAATTCCC	48	529
740348	Н/Д	Н/Д	3587	3603	CCCGCCTCTCTCTTTT	20	530
740349	Н/Д	Н/Д	3590	3606	CTCCCCGCCTCTCTCTT	0	531
740350	Н/Д	Н/Д	3594	3610	ACTCCTCCCCGCCTCTC	2	532
740351	Н/Д	Н/Д	3598	3614	TCCGACTCCTCCCCGCC	40	533
740352	Н/Д	Н/Д	3601	3617	AACTCCGACTCCTCCCC	55	534
740353	Н/Д	Н/Д	3604	3620	CACAACCTCCGACTCCTC	56	535
740354	Н/Д	Н/Д	3607	3623	CTCCACAACCTCCGACTC	31	536
740355	Н/Д	Н/Д	3610	3626	CTTCTCCACAACCTCCGA	41	537
740356	Н/Д	Н/Д	3613	3629	CTGCTTCTCCACAACCTC	27	538
740357	Н/Д	Н/Д	3616	3632	CCTCTGCTTCTCCACAA	30	539
740358	Н/Д	Н/Д	3620	3636	AGTCCCTCTGCTTCTCC	0	540
740359	Н/Д	Н/Д	3623	3639	CTGAGTCCCTCTGCTTC	26	541
740369	10	26	3192	3208	CTAGTCCTCCTCCTTCT	14	542
740370	23	39	3205	3221	CGTCCTCCTCCTCCTAG	27	543
740371	28	44	3210	3226	GTCGCCGTCTCCTCCT	0	544
740372	45	61	3227	3243	TTGGGCCCCCTTCTGGTC	0	545
740373	48	64	3230	3246	CTCTTGGGCCCCCTTCTG	42	546
740374	51	67	3233	3249	CCTCTCTTGGGCCCCCTT	43	547
740375	54	70	3236	3252	CCCCCTCTCTTGGGCCC	31	548
740376	57	73	3239	3255	TCGCCCCCTCTCTTGGG	0	549
740377	60	76	3242	3258	CGCTCGCCCCCTCTCTT	23	550
740378	63	79	3245	3261	GGTCGCTCGCCCCCTCT	35	551
740379	67	83	3249	3265	GCTCGGTCGCTCGCCCC	53	552
740380	92	108	3274	3290	ACGCACCTCACTTCCGC	58	553
740381	95	111	3277	3293	CGCACGCACCTCACTTC	43	554
740382	98	114	3280	3296	GCCCCGCACGCACCTCAC	42	555
740383	101	117	3283	3299	GCAGCCCGCACGCACCT	44	556

740384	104	120	3286	3302	GCTGCAGCCCCGCACGCA	19	557
740385	107	123	3289	3305	TGCGCTGCAGCCCCGCAC	4	558
740386	110	126	3292	3308	GTCTGCGCTGCAGCCCCG	59	559
740387	169	185	3351	3367	AGGCTTGAAGGCAAGGC	69	560
740388	172	188	3354	3370	AGAAGGCTTGAAGGCAA	66	561
740389	175	191	3357	3373	GGCAGAAGGCTTGAAGG	44	562
740390	178	194	3360	3376	AAAGGCAGAAGGCTTGA	44	563
740391	181	197	3363	3379	TGGAAAGGCAGAAGGCT	59	564
740392	184	200	3366	3382	GGGTGGAAAGGCAGAAG	32	565

Таблица 9

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	9	21
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	86	33
740393	187	203	3369	3385	CGAGGGTGGAAAGGCAG	56	566
740394	191	207	3373	3389	CTCACGAGGGTGGAAAG	30	567
740395	194	210	3376	3392	CCGCTCACGAGGGTGGGA	57	568
740396	197	213	3379	3395	TCTCCGCTCACGAGGGT	40	569
740397	200	216	3382	3398	AGTTCTCCGCTCACGAG	52	570
740398	203	219	3385	3401	CCCAGTTCTCCGCTCAC	43	571
740399	206	222	3388	3404	ACTCCCAGTTCTCCGCT	33	572
740400	209	225	3391	3407	GCCACTCCCAGTTCTCC	44	573
740401	213	229	3395	3411	AATGGCCACTCCCAGTT	38	574
740402	216	232	3398	3414	TCGAATGGCCACTCCCA	45	575
740403	233	249	Н/Д	Н/Д	TTTACACCACACTGTCTG	50	108
740404	234	250	Н/Д	Н/Д	CTTTACACCACACTGTC	62	577
740405	235	251	Н/Д	Н/Д	CCTTTACACCACACTGT	77	576
740406	236	252	4687	4703	TCCTTTACACCACACTG	85	260
740407	237	253	4688	4704	TTCTTTACACCACACT	88	335
740408*	238	254	4689	4705	ATTCTTTACACCACAC	83	412
740409*	239	255	4690	4706	AATTCCTTTACACCACA	89	577
740411	241	257	4692	4708	TGAATTCCTTTACACCA	83	578
740412	242	258	4693	4709	ATGAATTCCTTTACACC	87	584
740413	243	259	4694	4710	AATGAATTCCTTTACAC	78	579

740414	245	261	4696	4712	CTAATGAATTCCTTTAC	82	580
740415	246	262	4697	4713	GCTAATGAATTCCTTTA	80	581
740416	249	265	4700	4716	ATGGCTAATGAATTCCT	89	582
740417	253	269	4704	4720	ATCCATGGCTAATGAAT	64	583
740418	254	270	4705	4721	CATCCATGGCTAATGAA	69	336
740419	255	271	4706	4722	ACATCCATGGCTAATGA	76	413
740420	256	272	4707	4723	TACATCCATGGCTAATG	73	34
740421	257	273	4708	4724	ATACATCCATGGCTAAT	74	593
740422	258	274	4709	4725	AATACATCCATGGCTAA	85	186
740423	259	275	4710	4726	GAATACATCCATGGCTA	76	584
740424	260	276	4711	4727	TGAATACATCCATGGCT	77	262
740425	261	277	4712	4728	ATGAATACATCCATGGC	83	585
740426	263	279	4714	4730	TCATGAATACATCCATG	55	586
740427	265	281	4716	4732	TTTCATGAATACATCCA	88	587
740428	266	282	4717	4733	CTTTCATGAATACATCC	76	414
740429	267	283	4718	4734	CCTTTCATGAATACATC	86	588
740430	268	284	4719	4735	TCCTTTCATGAATACAT	91	589
740431	269	285	4720	4736	GTCCTTTCATGAATACA	82	590
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	92	591
740433	271	287	4722	4738	AAGTCCTTTCATGAATA	68	592
740434	273	289	4724	4740	GAAAGTCCTTTCATGAA	67	593
740435	275	291	4726	4742	TTGAAAGTCCTTTCATG	25	594
740436	276	292	4727	4743	TTTGAAAGTCCTTTCAT	8	595
740437	277	293	4728	4744	CTTTGAAAGTCCTTTCA	66	596
740438	278	294	4729	4745	CCTTTGAAAGTCCTTTC	86	35
740439	279	295	4730	4746	GCCTTTGAAAGTCCTTT	88	597
740440	280	296	4731	4747	GGCCTTTGAAAGTCCTT	88	111
740441	281	297	4732	4748	TGGCCTTTGAAAGTCCT	58	598
740442	282	298	4733	4749	TTGGCCTTTGAAAGTCC	68	187
740443	283	299	4734	4750	CTTGGCCTTTGAAAGTC	75	263
740444	285	301	4736	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAG	47	599
740445	286	302	4737	4753	CTCCTTGGCCTTTGAAA	57	415
740446	301	317	4752	4768	AGCAGCCACAACCTCCT	62	112
740447	302	318	4753	4769	CAGCAGCCACAACCTCC	65	600
740448	304	320	4755	4771	AGCAGCAGCCACAACCTC	63	601
740449	305	321	4756	4772	CAGCAGCAGCCACAACCT	52	602
740450	308	324	4759	4775	TCTCAGCAGCAGCCACA	63	603
740451	309	325	4760	4776	TTCTCAGCAGCAGCCAC	69	604
740452	311	327	4762	4778	TTTTCTCAGCAGCAGCC	75	605

740453	312	328	4763	4779	GTTTTCTCAGCAGCAGC	66	188
740454	313	329	4764	4780	GGTTTTCTCAGCAGCAG	79	606
740455	314	330	4765	4781	TGGTTTTCTCAGCAGCA	78	607
740456	317	333	4768	4784	GTTTGGTTTTCTCAGCA	82	608
740457	326	342	4777	4793	CCACACCCTGTTTGGTT	71	609
740458	329	345	4780	4796	CTGCCACACCCTGTTTG	54	610
740459	332	348	4783	4799	CTTCTGCCACACCCTGT	74	611
740460	333	349	4784	4800	GCTTCTGCCACACCCTG	73	612
740461	335	351	4786	4802	CTGCTTCTGCCACACCC	80	613
740462	336	352	4787	4803	GCTGCTTCTGCCACACC	77	339
740463	338	354	4789	4805	CTGCTGCTTCTGCCACA	64	614
740464	339	355	4790	4806	CCTGCTGCTTCTGCCAC	52	615
740465	342	358	4793	4809	TTTCCTGCTGCTTCTGC	63	616
740466	345	361	4796	4812	GTCTTTCCTGCTGCTTC	69	617
740467	348	364	4799	4815	TTTGTCTTTCCTGCTGC	56	618
740468	362	378	4813	4829	AGAGAACACCCTCTTTT	47	619
740469	365	381	4816	4832	CATAGAGAACACCCTCT	71	620
740470	368	384	4819	4835	CTACATAGAGAACACCC	81	621

Таблица 10

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соедине ние Отсутству ет	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижен ия	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTC C	32	21
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	90	33
740471	369	385	4820	4836	CCTACATAGAGAACACC	76	622
740472	371	387	Н/Д	Н/Д	AGCCTACATAGAGAACA	51	623
740473	372	388	Н/Д	Н/Д	GAGCCTACATAGAGAAC	74	37
740474	373	389	Н/Д	Н/Д	GGAGCCTACATAGAGAA	65	624
740475	374	390	Н/Д	Н/Д	TGGAGCCTACATAGAGA	46	625
740476	375	391	Н/Д	Н/Д	TTGGAGCCTACATAGAG	61	626
740477	378	394	Н/Д	Н/Д	GTTTTGGAGCCTACATA	56	627
740478	379	395	Н/Д	Н/Д	GGTTTTGGAGCCTACAT	72	189
740479	380	396	12193	12209	TGGTTTTGGAGCCTACA	78	628
740480	381	397	12194	12210	TTGGTTTTGGAGCCTAC	64	265

740481	382	398	12195	12211	CTTGGTTTTGGAGCCTA	43	340
740482	383	399	12196	12212	CCTTGGTTTTGGAGCCT	81	417
740483	384	400	12197	12213	TCCTTGGTTTTGGAGCC	79	629
740484	385	401	12198	12214	CTCCTTGGTTTTGGAGC	21	38
740485	386	402	12199	12215	CCTCCTTGGTTTTGGAG	19	630
740486	388	404	12201	12217	TCCCTCCTTGGTTTTGG	63	631
740487	391	407	12204	12220	CACTCCCTCCTTGGTTT	71	632
740488	396	412	12209	12225	TGCACCACTCCCTCCTT	62	633
740489	399	415	12212	12228	CCATGCACCACTCCCTC	51	634
740490	400	416	12213	12229	ACCATGCACCACTCCCT	61	266
740491	401	417	12214	12230	CACCATGCACCACTCCC	80	635
740492	402	418	12215	12231	ACACCATGCACCACTCC	69	341
740493	403	419	12216	12232	CACACCATGCACCACTC	69	636
740494	404	420	12217	12233	CCACACCATGCACCACT	78	418
740495	406	422	12219	12235	TGCCACACCATGCACCA	75	646
740496	407	423	12220	12236	TTGCCACACCATGCACC	68	637
740497	408	424	12221	12237	GTTGCCACACCATGCAC	50	191
740498	409	425	12222	12238	TGTTGCCACACCATGCA	81	638
740499	410	426	12223	12239	CTGTTGCCACACCATGC	79	267
740500	411	427	Н/Д	Н/Д	ACTGTTGCCACACCATG	88	639
740501	418	434	Н/Д	Н/Д	CTCAGCCACTGTTGCCA	68	342
740502	419	435	Н/Д	Н/Д	TCTCAGCCACTGTTGCC	66	640
740503	421	437	Н/Д	Н/Д	CTTCTCAGCCACTGTTG	57	641
740504	422	438	Н/Д	Н/Д	TCTTCTCAGCCACTGTT	59	642
740505	427	443	17994	18010	TTTGGTCTTCTCAGCCA	41	643
740506	432	448	17999	18015	TGCTCTTTGGTCTTCTC	27	644
740507	435	451	18002	18018	ACTTGCTCTTTGGTCTT	66	645
740508	437	453	18004	18020	TCACTTGCTCTTTGGTC	83	646
740509	438	454	18005	18021	GTCACCTTGCTCTTTGGT	89	647
740510	439	455	18006	18022	TGTCACCTTGCTCTTTGG	87	648
740511	440	456	18007	18023	TTGTCACTTGCTCTTTG	79	40
740512	441	457	18008	18024	TTTGTCACTTGCTCTTT	72	649
740513	442	458	18009	18025	ATTTGTCACTTGCTCTT	82	116
740514	443	459	18010	18026	CATTTGTCACTTGCTCT	76	650
740515	444	460	18011	18027	ACATTTGTCACTTGCTC	80	192
740516	445	461	18012	18028	AACATTTGTCACTTGCT	80	268
740517	446	462	18013	18029	CAACATTTGTCACTTGC	86	343
740518	447	463	18014	18030	CCAACATTTGTCACTTG	48	651
740519	448	464	18015	18031	TCCAACATTTGTCACTT	40	420

740520	449	465	18016	18032	CTCCAACATTTGTCACT	56	652
740521	451	467	18018	18034	TCCTCCAACATTTGTCA	17	653
740522	454	470	18021	18037	TGCTCCTCCAACATTTG	49	654
740523	457	473	18024	18040	CACTGCTCCTCCAACAT	60	655
740524	460	476	18027	18043	CACCACTGCTCCTCCAA	81	656
740525	463	479	18030	18046	CGTCACCACTGCTCCTC	55	657
740526	464	480	18031	18047	CCGTCACCACTGCTCCT	69	193
740527	466	482	18033	18049	ACCCGTCACCACTGCTC	87	658
740528	467	483	18034	18050	CACCCGTCACCACTGCT	82	344
740529	468	484	18035	18051	ACACCCGTCACCACTGC	76	659
740530	470	486	18037	18053	TCACACCCGTCACCACT	77	681
740531	471	487	18038	18054	GTCACACCCGTCACCAC	79	118
740532	472	488	18039	18055	TGTCACACCCGTCACCA	72	660
740533	473	489	18040	18056	CTGTACACCCGTCACC	88	194
740534	474	490	18041	18057	GCTGTACACCCGTCAC	84	661
740535	476	492	18043	18059	CTGCTGTACACCCGTC	85	662
740536	479	495	18046	18062	CTACTGCTGTACACCC	75	663
740537	482	498	18049	18065	GGGCTACTGCTGTCACA	59	664
740538	485	501	18052	18068	TCTGGGCTACTGCTGTC	54	665
740539	488	504	18055	18071	TCTTCTGGGCTACTGCT	48	666
740540	491	507	18058	18074	CTGTCTTCTGGGCTACT	61	667
740541	494	510	18061	18077	CCACTGTCTTCTGGGCT	61	668
740542	498	514	18065	18081	CCCTCCACTGTCTTCTG	26	669
740543	502	518	18069	18085	TGCTCCCTCCACTGTCT	62	670
740544	510	526	18077	18093	ATGCTCCCTGCTCCCTC	70	671
740545	513	529	18080	18096	GCAATGCTCCCTGCTCC	88	672
740546	523	539	18090	18106	AGTGGCTGCTGCAATGC	61	119
740547	526	542	18093	18109	GCCAGTGGCTGCTGCAA	58	673

Таблица 11

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	11	21
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	89	33
740548	529	545	18096	18112	AAAGCCAGTGGCTGCTG	76	674
740549	532	548	18099	18115	GACAAAGCCAGTGGCTG	72	675

740550	535	551	18102	18118	TTTGACAAAGCCAGTGG	63	676
740551	538	554	18105	18121	CTTTTTGACAAAGCCAG	71	677
740552	541	557	18108	18124	GTCCTTTTTGACAAAGC	31	678
740553	544	560	18111	18127	CTGGTCCTTTTTGACAA	50	679
740554	547	563	18114	18130	CAACTGGTCCTTTTTGA	67	680
740555	550	566	18117	18133	GCCCAACTGGTCCTTTT	73	681
740556	553	569	18120	18136	CTTGCCCAACTGGTCCT	55	682
740557	557	573	Н/Д	Н/Д	CATTCTTGCCCAACTGG	15	683
740558	560	576	Н/Д	Н/Д	CTTCATTCTTGCCCAAC	60	684
740559	563	579	Н/Д	Н/Д	CTTCTTCATTCTTGCCC	72	685
740560	566	582	Н/Д	Н/Д	CTCCTTCTTCATTCTTG	48	686
740561	569	585	111104	111120	GGGCTCCTTCTTCATTC	60	687
740562	585	601	111120	111136	AGAATTCCTTCCTGTGG	38	688
740563	588	604	111123	111139	TCCAGAATTCCTTCCTG	63	689
740564	591	607	111126	111142	TCTTCCAGAATTCCTTC	45	690
740565	594	610	111129	111145	ATATCTTCCAGAATTCC	63	691
740566	597	613	111132	111148	GGCATATCTTCCAGAAT	73	692
740567	600	616	111135	111151	ACAGGCATATCTTCCAG	48	693
740568	603	619	111138	111154	TCCACAGGCATATCTTC	46	694
740569	607	623	111142	111158	AGGATCCACAGGCATAT	34	695
740570	610	626	111145	111161	GTCAGGATCCACAGGCA	72	696
740571	613	629	111148	111164	ATTGTCAGGATCCACAG	21	697
740572	616	632	111151	111167	CTCATTGTCAGGATCCA	75	698
740573	619	635	111154	111170	AGCCTCATTGTCAGGAT	79	699
740574	622	638	111157	111173	ATAAGCCTCATTGTCAG	31	700
740575	625	641	111160	111176	TTCATAAGCCTCATTGT	0	701
740576	627	643	111162	111178	ATTTCATAAGCCTCATT	35	702
740577	629	645	111164	111180	GCATTTCATAAGCCTCA	78	703
740578	632	648	111167	111183	AAGGCATTTCATAAGCC	67	704
740579	635	651	111170	111186	CAGAAGGCATTTCATAA	70	705
740580	638	654	111173	111189	CCTCAGAAGGCATTTCA	31	706
740581	641	657	Н/Д	Н/Д	CTTCCTCAGAAGGCATT	62	707
740582	644	660	Н/Д	Н/Д	ACCCTTCCTCAGAAGGC	60	708
740583	647	663	Н/Д	Н/Д	GATACCCTTCCTCAGAA	4	709
740584	651	667	Н/Д	Н/Д	TCTTGATACCCTTCCTC	29	710
740585	654	670	113722	113738	TAGTCTTGATACCCTTC	70	711
740586	672	688	113740	113756	TCTTAGGCTTCAGGTTT	66	712
740587	675	691	113743	113759	ATTTCTTAGGCTTCAGG	47	713
740588	678	694	113746	113762	GATATTTCTTAGGCTTC	61	714

740589	681	697	113749	113765	AAAGATATTTCTTAGGC	43	715
740590	684	700	113752	113768	AGCAAAGATATTTCTTA	49	716
740591	687	703	113755	113771	GGGAGCAAAGATATTTTC	80	717
740592	690	706	113758	113774	ACTGGGAGCAAAGATAT	55	718
740593	694	710	113762	113778	AGAAACTGGGAGCAAAG	86	719
740594	697	713	113765	113781	TCAAGAACTGGGAGCA	49	720
740595	700	716	113768	113784	ATCTCAAGAACTGGGA	69	721
740596	703	719	113771	113787	CAGATCTCAAGAACTG	72	722
740597	706	722	113774	113790	CAGCAGATCTCAAGAAA	72	723
740598	709	725	113777	113793	TGTCAGCAGATCTCAAG	47	724
740599	712	728	113780	113796	ATCTGTCAGCAGATCTC	32	725
740600	716	732	113784	113800	GAACATCTGTCAGCAGA	0	726
740601	719	735	113787	113803	ATGGAACATCTGTCAGC	9	727
740602	722	738	113790	113806	AGGATGGAACATCTGTC	19	728
740603	725	741	113793	113809	TACAGGATGGAACATCT	0	729
740604	730	746	113798	113814	ACTTGTACAGGATGGAA	55	730
740605	733	749	113801	113817	AGCACTTGTACAGGATG	61	731
740606	736	752	113804	113820	CTGAGCACTTGTACAGG	66	732
740607	739	755	113807	113823	GAACGAGCACTTGTAC	49	733
740608	742	758	113810	113826	TTGGAACGAGCACTTG	41	734
740609	745	761	113813	113829	ACATTGGAACGAGCAC	36	735
740610	748	764	113816	113832	GGCACATTGGAACGAG	47	736
740611	752	768	113820	113836	ACTGGGCACATTGGAAC	51	737
740612	755	771	113823	113839	ATGACTGGGCACATTGG	44	738
740613	758	774	113826	113842	GTCATGACTGGGCACAT	38	739
740614	761	777	113829	113845	AATGTCATGACTGGGCA	32	740
740615	764	780	113832	113848	AGAAATGTCATGACTGG	76	741
740616	767	783	113835	113851	TTGAGAAATGTCATGAC	54	742
740617	770	786	113838	113854	ACTTTGAGAAATGTCAT	34	743
740618	773	789	113841	113857	AAAACCTTGAGAAATGT	30	744
740619	776	792	113844	113860	GTAAAAACCTTGAGAAA	69	745
740620	779	795	113847	113863	ACTGTAAAAACCTTGAG	64	746
740621	782	798	113850	113866	TACACTGTAAAAACCTT	39	747
740622	785	801	113853	113869	AGATACACTGTAAAAAC	27	748
740623	786	802	113854	113870	GAGATACACTGTAAAAA	36	749
740624	787	803	113855	113871	CGAGATACACTGTAAAA	56	750

Таблица 12

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров

со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	11	21
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	89	33
740625	791	807	113859	113875	ACTTCGAGATACACTGT	76	751
740626	793	809	113861	113877	AGACTTCGAGATACACT	72	275
740627	795	811	113863	113879	GAAGACTTCGAGATACA	63	752
740628	796	812	113864	113880	GGAAGACTTCGAGATAC	71	427
740629	797	813	113865	113881	TGGAAGACTTCGAGATA	31	753
740630	799	815	113867	113883	GATGGAAGACTTCGAGA	50	754
740631	802	818	113870	113886	GCTGATGGAAGACTTCG	67	755
740632	805	821	113873	113889	ACTGCTGATGGAAGACT	73	756
740633	808	824	113876	113892	ATCACTGCTGATGGAAG	55	757
740634	812	828	113880	113896	TTCAATCACTGCTGATG	15	758
740635	815	831	113883	113899	TACTTCAATCACTGCTG	60	759
740636	818	834	113886	113902	AGATACTTCAATCACTG	72	760
740637	819	835	113887	113903	CAGATACTTCAATCACT	48	761
740638	820	836	113888	113904	ACAGATACTTCAATCAC	60	762
740639	821	837	113889	113905	TACAGATACTTCAATCA	38	763
740640	824	840	113892	113908	AGGTACAGATACTTCAA	63	764
740641	827	843	113895	113911	GGCAGGTACAGATACTT	45	765
740642	845	861	113913	113929	ACCGAAATGCTGAGTGG	63	766
740643	848	864	113916	113932	AGCACCGAAATGCTGAG	73	767
740644	851	867	113919	113935	GGAAGCACCGAAATGCT	48	768
740645	854	870	113922	113938	AAGGGAAGCACCGAAAT	46	769
740646	857	873	113925	113941	TGAAAGGGAAGCACCGA	34	770
740647	860	876	113928	113944	CAGTGAAAGGGAAGCAC	72	771
740648	863	879	113931	113947	CTTCAGTGAAAGGGAAG	21	772
740649	865	881	113933	113949	CACTTCAGTGAAAGGGA	75	773
740650	866	882	113934	113950	TCACTTCAGTGAAAGGG	79	49
740651	867	883	113935	113951	TTCCTTCAGTGAAAGG	31	774
740652	869	885	113937	113953	TATTCCTTCAGTGAAA	0	775
740653	870	886	113938	113954	GTATTCCTTCAGTGAA	35	776
740654	873	889	113941	113957	CATGTATTCCTTCAGT	78	777
740655	876	892	113944	113960	TACCATGTATTCCTTC	67	778
740656	879	895	113947	113963	TGCTACCATGTATTCAC	70	779
740657	882	898	113950	113966	CCCTGCTACCATGTATT	31	780

740658	885	901	113953	113969	AGACCCTGCTACCATGT	62	781
740659	886	902	113954	113970	AAGACCCTGCTACCATG	60	782
740660	890	906	113958	113974	CACAAAGACCCTGCTAC	4	783
740661	892	908	113960	113976	CACACAAAGACCCTGCT	29	50
740662	894	910	113962	113978	AGCACACAAAGACCCTG	70	784
740663	895	911	113963	113979	CAGCACACAAAGACCCT	66	202
740664	896	912	113964	113980	ACAGCACACAAAGACCC	47	785
740665	898	914	113966	113982	CCACAGCACACAAAGAC	61	786
740666	901	917	113969	113985	AATCCACAGCACACAAA	43	787
740667	905	921	113973	113989	ACAAAATCCACAGCACA	49	788
740668	911	927	113979	113995	GAAGCCACAAAATCCAC	80	789
740669	915	931	113983	113999	GATTGAAGCCACAAAAT	55	790
740670	918	934	113986	114002	GTAGATTGAAGCCACAA	86	791
740671	935	951	114003	114019	TAATTTGTTTTAACATC	49	792
740672	943	959	114011	114027	GGTGTTTTTAATTTGTT	69	793
740673	944	960	114012	114028	AGGTGTTTTTAATTTGT	72	128
740674	945	961	114013	114029	TAGGTGTTTTTAATTTG	72	204
740675	946	962	114014	114030	TTAGGTGTTTTTAATTT	47	794
740676	947	963	114015	114031	CTTAGGTGTTTTTAATT	32	280
740677	950	966	114018	114034	TCACTTAGGTGTTTTTA	0	795
740678	953	969	114021	114037	TAGTCACTTAGGTGTTT	9	796
740679	957	973	114025	114041	GTGGTAGTCACTTAGGT	19	797
740680	960	976	114028	114044	TAAGTGGTAGTCACTTA	0	798
740681	963	979	114031	114047	AAATAAGTGGTAGTCAC	55	799
740682	966	982	114034	114050	TAGAAATAAGTGGTAGT	61	800
740683	969	985	114037	114053	ATTTAGAAATAAGTGGT	66	801
740684	972	988	114040	114056	AGGATTTAGAAATAAGT	49	802
740685	975	991	114043	114059	GTGAGGATTTAGAAATA	41	803
740686	976	992	114044	114060	AGTGAGGATTTAGAAAT	36	804
740687	977	993	114045	114061	TAGTGAGGATTTAGAAA	47	805
740688	979	995	114047	114063	AATAGTGAGGATTTAGA	51	806
740689	982	998	114050	114066	AAAAATAGTGAGGATTT	44	807
740690	985	1001	114053	114069	CAAAAAAATAGTGAGGA	38	808
740691	989	1005	114057	114073	GCAACAAAAAATAGTG	32	809
740692	1002	1018	114070	114086	CTTCTGAACAACAGCAA	76	810
740693	1005	1021	114073	114089	CAACTTCTGAACAACAG	54	811
740694	1008	1024	114076	114092	TAACAACCTTCTGAACAA	34	812
740695	1011	1027	114079	114095	CACTAACAACCTTCTGAA	30	813
740696	1014	1030	114082	114098	AATCACTAACAACCTTCT	69	814

740697	1017	1033	114085	114101	GCAAATCACTAACAACCT	64	815
740698	1020	1036	114088	114104	ATAGCAAATCACTAACA	39	816
740699	1024	1040	114092	114108	TATGATAGCAAATCACT	27	817
740700	1027	1043	114095	114111	ATATATGATAGCAAATC	36	818
740701	1030	1046	114098	114114	ATAATATATGATAGCAA	56	819
740470	368	384	4819	4835	CTACATAGAGAACACCC	81	621

Таблица 13

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID №: 1	Стоп SEQ ID №: 1	Старт SEQ ID №: 2	Стоп SEQ ID №: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
387978	282	301	4733	4752	TCCTTGGCCTTTGAAAGTCC	18	21
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	84	33
740702	1033	1049	114101	114117	CTTATAATATATGATAG	16	820
740703	1036	1052	114104	114120	AATCTTATAATATATGA	27	821
740704	1041	1057	114109	114125	CTAAAAATCTTATAATA	0	822
740705	1044	1060	114112	114128	CACCTAAAAATCTTATA	11	823
740706	1047	1063	114115	114131	AGACACCTAAAAATCTT	49	824
740707	1048	1064	114116	114132	AAGACACCTAAAAATCT	25	825
740708	1049	1065	114117	114133	AAAGACACCTAAAAATC	27	826
740709	1052	1068	114120	114136	TTAAAAGACACCTAAAA	6	827
740710	1055	1071	114123	114139	TCATTAAAAGACACCTA	30	828
740711	1058	1074	114126	114142	GTATCATTTAAAAGACAC	30	829
740712	1061	1077	114129	114145	ACAGTATCATTTAAAAGA	35	830
740713	1064	1080	114132	114148	TAGACAGTATCATTTAAA	54	831
740714	1068	1084	114136	114152	TTCTTAGACAGTATCAT	57	832
740715	1071	1087	114139	114155	TTATTCTTAGACAGTAT	64	833
740716	1074	1090	114142	114158	TCATTATTCTTAGACAG	47	834
740717	1092	1108	114160	114176	AACAAATTTTACAATAC	60	835
740718	1095	1111	114163	114179	ATTAACAAATTTTACAA	34	836
740719	1106	1122	114174	114190	GTATTATATATATTTAAC	32	837
740720	1121	1137	114189	114205	CTCACATATTTTAAAGT	44	838
740721	1124	1140	114192	114208	ATGCTCACATATTTTAA	45	839
740722	1127	1143	114195	114211	TTCATGCTCACATATTT	40	840
740723	1130	1146	114198	114214	AGTTTCATGCTCACATA	67	841
740724	1134	1150	114202	114218	GCATAGTTTCATGCTCA	51	842
740725	1137	1153	114205	114221	GGTGCATAGTTTCATGC	46	843

740726	1138	1154	114206	114222	AGGTGCATAGTTTCATG	54	844
740727	1140	1156	114208	114224	ATAGGTGCATAGTTTCA	63	845
740728	1143	1159	114211	114227	TTTATAGGTGCATAGTT	62	846
740729	1146	1162	114214	114230	GTATTTATAGGTGCATA	67	847
740730	1149	1165	114217	114233	TTAGTATTTATAGGTGC	72	848
740731	1152	1168	114220	114236	TATTTAGTATTTATAGG	32	849
740732	1164	1180	114232	114248	GGTAAAATTTTCATATTT	33	850
740733	1173	1189	114241	114257	TCGCAAAATGGTAAAAT	49	851
740734	1176	1192	114244	114260	ACATCGCAAAATGGTAA	62	852
740735	1179	1195	114247	114263	AACACATCGCAAAATGG	42	853
740736	1182	1198	114250	114266	TAAAACACATCGCAAAA	28	854
740737	1185	1201	114253	114269	GAATAAAACACATCGCA	62	855
740738	1188	1204	114256	114272	AGTGAATAAAACACATC	16	856
740739	1191	1207	114259	114275	ACAAGTGAATAAAACAC	64	857
740740	1196	1212	114264	114280	CAAACACAAGTGAATAA	16	858
740741	1199	1215	114267	114283	ATACAAACACAAGTGAA	33	859
740742	1203	1219	114271	114287	TTATATACAAACACAAG	31	860
740743	1207	1223	114275	114291	CCATTTATATACAAACA	28	861
740744	1210	1226	114278	114294	TCACCATTTATATACAA	53	862
740745	1214	1230	114282	114298	ATTCTCACCATTTATAT	40	863
740746	1222	1238	114290	114306	TTATTTTAATTCTCACC	46	864
740747	1242	1258	114310	114326	TTTTGCAATGAGATAAC	0	865
740748	1245	1261	114313	114329	TATTTTTGCAATGAGAT	42	866
740749	1265	1281	114333	114349	GAGATGGGATAAAAATA	38	867
740750	1268	1284	114336	114352	AGTGAGATGGGATAAAA	32	868
740751	1271	1287	114339	114355	TAAAGTGAGATGGGATA	30	869
740752	1275	1291	114343	114359	TTATTAAAGTGAGATGG	24	870
740753	1278	1294	114346	114362	TTATTATTAAAGTGAGA	9	871
740754	1288	1304	114356	114372	AGCATGATTTTATTAT	36	872
740755	1291	1307	114359	114375	ATAAGCATGATTTTTAT	2	873
740756	1292	1308	114360	114376	TATAAGCATGATTTTAA	25	874
740757	1296	1312	114364	114380	TGCTTATAAGCATGATT	20	875
740758	1299	1315	114367	114383	TGTTGCTTATAAGCATG	0	876
740759	1302	1318	114370	114386	TCATGTTGCTTATAAGC	27	877
740760	1306	1322	114374	114390	TAATTCATGTTGCTTAT	55	878
740761	1309	1325	114377	114393	TCTTAATTCATGTTGCT	35	879
740762	1312	1328	114380	114396	AGTTCTTAATTCATGTT	41	880
740763	1315	1331	114383	114399	GTCAGTTCTTAATTCAT	54	881
740764	1318	1334	114386	114402	TGTGTCAGTTCTTAATT	61	882

740765	1321	1337	114389	114405	CTTTGTGTCAGTTCTTA	68	883
740766	1324	1340	114392	114408	GTCCTTTGTGTCAGTTC	64	884
740767	1328	1344	114396	114412	TTTTGTCCTTTGTGTCA	30	885
740768	1331	1347	114399	114415	TATTTTTGTCCTTTGTG	36	886
740769	1336	1352	114404	114420	CTTTATATTTTGTCTT	13	887
740770	1346	1362	114414	114430	CTATTAATAACTTTATA	15	888
740771	1349	1365	114417	114433	TGGCTATTAATAACTTT	43	889
740772	1352	1368	114420	114436	AAATGGCTATTAATAAC	36	890
740773	1355	1371	114423	114439	TTCAAATGGCTATTAAT	35	891
740774	1358	1374	114426	114442	TTCTTCAAATGGCTATT	40	892
740775	1361	1377	114429	114445	TCCTTCTTCAAATGGCT	45	893
740776	1364	1380	114432	114448	TCCTCCTTCTTCAAATG	8	894
740777	1369	1385	114437	114453	AAAATTCCTCCTTCTTC	39	895
740778	1372	1388	114440	114456	TCTAAAATTCCTCCTTC	33	896

Пример 3. Влияние 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на SNCA человека *in vitro*, однократная доза

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте SNCA человека, были сконструированы и протестированы, как описано в Примере 1, в отношении их влияния на мРНК SNCA *in vitro*. Модифицированные олигонуклеотиды были протестированы в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах 14-23 представляют собой 4-9-4 МОЕ/сEt-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 17 азотистых оснований, при этом сегмент «центральный гэп» содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами «крыло» как на 5'-конце, так и на 3'-конце, содержащими два 2'-МОЕ-нуклеозида и два сEt нуклеозида. Сахарный мотив для гэпмеров (5'-3'): eekkkdddddskkee; где «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар; «e» представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный сахар; и «k» представляет собой сEt-модифицированный сахар. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5'-метилцитозины. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и фосфоротриатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров (5'-3'): soooossssssooss; где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой фосфоротриатную межнуклеозидную связь. «Старт-сайт» обозначает крайний 5' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. «Стоп-сайт» обозначает крайний 3' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенных ниже Таблицах, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты SNCA человека SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, как указано. «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100 % комплементарностью. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или

увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, уменьшали количество мРНК SNCA человека.

Таблица 14

5 **Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	97	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	95	591
740779	1375	1391	114443	114459	TCTTCTAAAATTCCCTCC	51	897
740780	1378	1394	114446	114462	ACCTCTTCTAAAATTCC	45	898
740781	1381	1397	114449	114465	TCTACCTCTTCTAAAAT	7	899
740782	1384	1400	114452	114468	TTCTCTACCTCTTCTAA	41	900
740783	1389	1405	114457	114473	CCATTTTCTCTACCTCT	90	901
740784	1392	1408	114460	114476	GTTCCATTTTCTCTACC	78	902
740785	1396	1412	114464	114480	TAATGTTCCATTTTCTC	62	903
740786	1400	1416	114468	114484	GGGTTAATGTTCCATTT	65	904
740787	1403	1419	114471	114487	GTAGGGTTAATGTTCCA	74	905
740788	1406	1422	114474	114490	AGTGTAGGGTTAATGTT	44	906
740789	1409	1425	114477	114493	CCGAGTGTAGGGTTAAT	70	907
740790	1412	1428	114480	114496	ATTCCGAGTGTAGGGTT	76	908
740791	1415	1431	114483	114499	GGAATCCGAGTGTAGG	22	909
740792	1418	1434	114486	114502	CAGGGAATTCCGAGTGT	75	910
740793	1422	1438	114490	114506	GCTTCAGGGAATCCGA	68	911
740794	1425	1441	114493	114509	GTTGCTTCAGGGAATTC	84	912
740795	1428	1444	114496	114512	AGTGTGCTTCAGGGAA	76	913
740796	1431	1447	114499	114515	GGCAGTGTTGCTTCAGG	82	914
740797	1434	1450	114502	114518	TCTGGCAGTGTTGCTTC	55	915
740798	1437	1453	114505	114521	ACTTCTGGCAGTGTTGC	63	916
740799	1440	1456	114508	114524	CACACTTCTGGCAGTGT	19	917
740800	1444	1460	114512	114528	AAAACACACTTCTGGCA	50	918
740801	1447	1463	114515	114531	ACCAAAACACACTTCTG	87	919
740802	1450	1466	114518	114534	CATACCAAAACACACTT	87	920
740803	1453	1469	114521	114537	GTGCATACCAAAACACA	31	921
740804	1456	1472	114524	114540	CCAGTGCATACCAAAAC	77	922
740805	1459	1475	114527	114543	GAACCAGTGCATACCAA	67	923

740806	1462	1478	114530	114546	AAGGAACCAGTGCATAC	69	924
740807	1466	1482	114534	114550	ACTTAAGGAACCAGTGC	49	925
740808	1469	1485	114537	114553	GCCACTTAAGGAACCAG	82	926
740809	1472	1488	114540	114556	ACAGCCACTTAAGGAAC	64	927
740810	1475	1491	114543	114559	ATCACAGCCACTTAAGG	28	928
740811	1478	1494	114546	114562	TTAATCACAGCCACTTA	62	929
740812	1481	1497	114549	114565	TAATTAATCACAGCCAC	67	930
740813	1484	1500	114552	114568	CAATAATTAATCACAGC	74	931
740814	1488	1504	114556	114572	CTTTCAATAATTAATCA	22	932
740815	1492	1508	114560	114576	CCCACCTTTCAATAATTA	20	933
740816	1521	1537	114589	114605	TCTACAATAGTAGTTGG	23	934
740817	1524	1540	114592	114608	CACTCTACAATAGTAGT	37	935
740818	1527	1543	114595	114611	GACCACTCTACAATAGT	62	936
740819	1530	1546	114598	114614	ATAGACCACTCTACAAT	55	937
740820	1533	1549	114601	114617	GAAATAGACCACTCTAC	50	938
740821	1536	1552	114604	114620	GGAGAAATAGACCACTC	64	939
740822	1545	1561	114613	114629	GGATTGAAGGGAGAAAT	49	940
740823	1548	1564	114616	114632	ACAGGATTGAAGGGAGA	71	941
740824	1551	1567	114619	114635	TTGACAGGATTGAAGGG	57	942
740825	1554	1570	114622	114638	ACATTGACAGGATTGAA	58	943
740826	1557	1573	114625	114641	CAAACATTGACAGGATT	62	944
740827	1580	1596	114648	114664	ACAGTTCCTCCCAAAATAC	50	945
740828	1583	1599	114651	114667	ACAACAGTTCCTCCCAAA	6	946
740829	1586	1602	114654	114670	CAAACAACAGTTCCTCCA	43	947
740830	1589	1605	114657	114673	CATCAAACAACAGTTCC	48	948
740831	1592	1608	114660	114676	ACACATCAAACAACAGT	68	949
740832	1595	1611	114663	114679	CATACACATCAAACAAC	24	950
740833	1627	1643	114695	114711	GCTCAATTAAAAATGTA	31	951
740834	1630	1646	114698	114714	AAGGCTCAATTAAAAAT	26	952
740835	1637	1653	114705	114721	TTAATAAAAGGCTCAAT	28	953
740836	1640	1656	114708	114724	ATGTTAATAAAAGGCTC	57	954
740837	1647	1663	114715	114731	ACAATATATGTTAATAA	3	955
740838	1661	1677	114729	114745	TCGAGACAAAAATAACA	29	956
740839	1664	1680	114732	114748	ATTTTCGAGACAAAAATA	33	957
740840	1667	1683	114735	114751	ATTATTTTCGAGACAAAA	34	958
740841	1670	1686	114738	114754	AAAATTATTTTCGAGACA	47	959
740842	1673	1689	114741	114757	TAAAAAATTATTTTCGAG	11	960
740843	1685	1701	114753	114769	ATAGATTTTAACTAAAA	0	961
740844	1706	1722	114774	114790	TTCACACCAATATCAGA	64	962

740845	1709	1725	114777	114793	GCATTCACACCAATATC	55	963
740846	1712	1728	114780	114796	ACAGCATTACACCAAT	73	964
740847	1715	1731	114783	114799	GGTACAGCATTACACC	46	965
740848	1718	1734	114786	114802	AAAGGTACAGCATTAC	65	966
740849	1721	1737	114789	114805	CAGAAAGGTACAGCATT	56	967
740850	1724	1740	114792	114808	TGTCAGAAAGGTACAGC	49	968
740851	1728	1744	114796	114812	TTATTGTCAGAAAGGTA	79	969
740852	1731	1747	114799	114815	TATTTATTGTCAGAAAG	52	970
740853	1734	1750	114802	114818	TATTATTTATTGTCAGA	79	971
740854	1737	1753	114805	114821	GAATATTATTTATTGTC	54	972
740855	1741	1757	114809	114825	GGTCGAATATTATTTAT	51	973

Таблица 15

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	91	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTTCATGAATAC	79	591
740856	1745	1761	114813	114829	TCATGGTCGAATATTAT	31	974
740857	1748	1764	114816	114832	TATTCATGGTCGAATAT	24	975
740858	1751	1767	114819	114835	TTTTATTTCATGGTCGAA	62	976
740859	1754	1770	114822	114838	TTTTTTTATTTCATGGTC	77	977
740860	1771	1787	114839	114855	GGAACCCACTTTTTTTTT	14	978
740861	1774	1790	114842	114858	CCGGGAACCCACTTTTT	25	979
740862	1777	1793	114845	114861	TTCCCGGGAACCCACTT	20	980
740863	1780	1796	114848	114864	TAGTTCCCGGGAACCCA	25	981
740864	1784	1800	114852	114868	TGCTTAGTTCCCGGGA	25	982
740865	1787	1803	114855	114871	CACTGCTTAGTTCCCGG	51	983
740866	1790	1806	114858	114874	CTACACTGCTTAGTTCC	76	984
740867	1793	1809	114861	114877	CTTCTACACTGCTTAGT	37	985
740868	1796	1812	114864	114880	CATCTTCTACACTGCTT	54	986
740869	1799	1815	114867	114883	AATCATCTTCTACACTG	38	987
740870	1802	1818	114870	114886	CAAAATCATCTTCTACA	17	988
740871	1806	1822	114874	114890	TAGTCAAAATCATCTTC	40	989
740872	1809	1825	114877	114893	GTGTAGTCAAAATCATC	58	990
740873	1812	1828	114880	114896	AGGGTGTAGTCAAAATC	61	991
740874	1815	1831	114883	114899	AGGAGGGTGTAGTCAAA	43	992

740875	1818	1834	114886	114902	CTAAGGAGGGTGTAGTC	41	993
740876	1821	1837	114889	114905	TCTCTAAGGAGGGTGTA	43	994
740877	1824	1840	114892	114908	GGCTCTCTAAGGAGGGT	38	995
740878	1828	1844	114896	114912	TTATGGCTCTCTAAGGA	37	996
740879	1831	1847	114899	114915	GTCTTATGGCTCTCTAA	66	997
740880	1834	1850	114902	114918	TGTGTCTTATGGCTCTC	72	998
740881	1837	1853	114905	114921	TAATGTGTCTTATGGCT	67	999
740882	1840	1856	114908	114924	TGCTAATGTGTCTTATG	59	1000
740883	1843	1859	114911	114927	ATGTGCTAATGTGTCTT	66	1001
740884	1846	1862	114914	114930	AATATGTGCTAATGTGT	74	1002
740885	1850	1866	114918	114934	TGCTAATATGTGCTAAT	33	1003
740886	1853	1869	114921	114937	ATGTGCTAATATGTGCT	34	1004
740887	1856	1872	114924	114940	TGAATGTGCTAATATGT	52	1005
740888	1859	1875	114927	114943	CCTTGAATGTGCTAATA	59	1006
740889	1862	1878	114930	114946	GAGCCTTGAATGTGCTA	28	1007
740890	1865	1881	114933	114949	TCAGAGCCTTGAATGTG	52	1008
740891	1868	1884	114936	114952	CTCTCAGAGCCTTGAAT	48	1009
740892	1870	1886	114938	114954	TTCTCTCAGAGCCTTGA	74	1010
740893	1871	1887	114939	114955	ATTCTCTCAGAGCCTTG	83	444
740894	1872	1888	114940	114956	CATTCTCTCAGAGCCTT	80	1011
740895	1874	1890	114942	114958	CACATTCTCTCAGAGCC	57	1012
740896	1875	1891	114943	114959	CCACATTCTCTCAGAGC	57	1013
740897	1995	2011	115063	115079	TAAAGGCATTTCCCTGTA	50	1014
740898	2081	2097	115149	115165	GGCAACATTTAAAGGAG	46	1015
740899	2251	2267	115319	115335	GAAATGACTATGCCCCA	61	1016
740900	2312	2328	115380	115396	AAACTGCTAGCATGTCT	62	1017
740901	2437	2453	115505	115521	TGTAGTAGTCTCTCTTC	77	1018
740902	2841	2857	115909	115925	TGTTTAAGTGTTTGGTC	79	1019
740903	2939	2955	116007	116023	GGACTGGATTGATCCTC	48	1020
740904	3158	3174	116226	116242	ACATACTGGATAAGCCA	83	1021
740905	Н/Д	Н/Д	2087	2103	CCTGGATCACACCAGAA	28	1022
740906	Н/Д	Н/Д	2090	2106	GTTCCCTGGATCACACCA	45	1023
740907	Н/Д	Н/Д	2093	2109	GCTGTTCCCTGGATCACA	41	1024
740908	Н/Д	Н/Д	2096	2112	ACAGCTGTTCCCTGGATC	2	1025
740909	Н/Д	Н/Д	2099	2115	AAGACAGCTGTTCCCTGG	19	1026
740910	Н/Д	Н/Д	2102	2118	TGGAAGACAGCTGTTCC	7	1027
740911	Н/Д	Н/Д	2105	2121	AGCTGGAAGACAGCTGT	13	1028
740912	Н/Д	Н/Д	2108	2124	CAGAGCTGGAAGACAGC	26	1029
740913	Н/Д	Н/Д	2113	2129	TCTTTCAGAGCTGGAAG	16	1030

Таблица 16

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	97	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	92	591
740933	Н/Д	Н/Д	3624	3640	CCTGAGTCCCCTCTGCTT	27	1031
740934	Н/Д	Н/Д	3849	3865	TAATCTCTCAGCCCTTG	55	1032
740935	Н/Д	Н/Д	4074	4090	CCACCCTAGCGGACCCC	35	1033
740936	Н/Д	Н/Д	4299	4315	CCAGAAGAAGGCTAACA	35	1034
740937	Н/Д	Н/Д	4524	4540	GGCATTA AAAAATTTAGC	68	1035
740938	Н/Д	Н/Д	4684	4700	TTTACACCACACTGGAA	65	1036
740939	Н/Д	Н/Д	4685	4701	CTTTACACCACACTGGA	82	1037
740940	Н/Д	Н/Д	4686	4702	CCTTTACACCACACTGG	68	1038
740941	Н/Д	Н/Д	4821	4837	ACCTACATAGAGAACAC	83	1039
740942	Н/Д	Н/Д	5046	5062	GGCAAAATTA AAAAATCT	38	1040
740943	Н/Д	Н/Д	5275	5291	TTATACACATCACAGGG	59	1041
740944	Н/Д	Н/Д	5500	5516	AAGGTGGAAC TTTAGGA	73	1042
740945	Н/Д	Н/Д	5725	5741	GACTCTTACTGCTATAG	47	1043
740946	Н/Д	Н/Д	5984	6000	TGATAGCATCACTGCAG	13	1044
740947	Н/Д	Н/Д	6209	6225	AACTCATCAATTTTTTC	67	1045
740948	Н/Д	Н/Д	6439	6455	GTAACCAATA AAAAATT	24	1046
740949	Н/Д	Н/Д	6715	6731	GTTGTTTGTAGACACAG	54	1047
740950	Н/Д	Н/Д	6940	6956	TGTTTATGACTACCTTC	62	1048
740951	Н/Д	Н/Д	7165	7181	ATTTTTTACTAATCAGG	38	1049
740952	Н/Д	Н/Д	7615	7631	GTCATTTGAAGAAATTT	60	1050
740953	Н/Д	Н/Д	7840	7856	GTGCATGTTATGTTGAC	36	1051
740954	Н/Д	Н/Д	8065	8081	TTATGAGTAATCTGTAA	30	1052
740955	Н/Д	Н/Д	8290	8306	GCCACTAAACCACACCA	65	1053
740956	Н/Д	Н/Д	8544	8560	GGGATGATGAGATCAGG	40	1054
740957	Н/Д	Н/Д	8769	8785	TTTTAGCTGCCCTTGCC	25	1055
740958	Н/Д	Н/Д	8995	9011	TTATCTCACATATATGT	30	1056
740959	Н/Д	Н/Д	9240	9256	ACACCACTCCATTGCAG	46	1057
740960	Н/Д	Н/Д	9465	9481	GGAGTGGACATGTTTTT	43	1058
740961	Н/Д	Н/Д	9691	9707	CAACACAGTGGCTCTTG	24	1059

740962	Н/Д	Н/Д	9920	9936	GAATGATAAATGTTTCA	32	1060
740963	Н/Д	Н/Д	10146	10162	AGATAGAAGTAGAGAGT	14	1061
740964	Н/Д	Н/Д	10371	10387	TTGTTTGTGCTGGAAC	16	1062
740965	Н/Д	Н/Д	10596	10612	CATAACAGATGTGAAGC	45	1063
740966	Н/Д	Н/Д	10821	10837	TGCAGCAGTGACAACAT	73	1064
740967	Н/Д	Н/Д	11046	11062	TTTACAGAATTATCATA	37	1065
740968	Н/Д	Н/Д	11271	11287	CATTACACATGTAATAA	6	1066
740969	Н/Д	Н/Д	11729	11745	CATTATGTAAAAAAAC	0	1067
740970	Н/Д	Н/Д	11954	11970	TACGATTTTAGCACAAA	68	1068
740971	Н/Д	Н/Д	12182	12198	CCTACAAAAACAAATTC	0	1069
740972	Н/Д	Н/Д	12192	12208	GGTTTTGGAGCCTACAA	83	1070
740973	Н/Д	Н/Д	12421	12437	GCAAGTATATTTTTTAT	62	1071
740974	Н/Д	Н/Д	12646	12662	CCTGAAATGCACTCTGA	54	1072
740975	Н/Д	Н/Д	12871	12887	CTCATCTTCCTCAACAT	56	1073
740976	Н/Д	Н/Д	13098	13114	TCCATTTTAGAAGTCAG	87	1074
740977	Н/Д	Н/Д	13331	13347	TAACACTTATAAAATAC	44	1075
740978	Н/Д	Н/Д	13556	13572	GAGGTCCCTAGAAGGCA	38	1076
740979	Н/Д	Н/Д	13781	13797	TCTCCATTAGATCATCA	43	1077
740980	Н/Д	Н/Д	14011	14027	GAGAAAATAAAGTATAC	41	1078
740981	Н/Д	Н/Д	14236	14252	TGGTCCATGGGTGCAAT	52	1079
740982	Н/Д	Н/Д	14461	14477	ATATGCAAATTATTCTC	40	1080
740983	Н/Д	Н/Д	14686	14702	TTCCCAGCCCAAGTTTA	1	1081
740984	Н/Д	Н/Д	14911	14927	AATAGGTAACCTTATAT	19	1082
740985	Н/Д	Н/Д	15136	15152	TAATATATGGTTTTGAA	28	1083
740986	Н/Д	Н/Д	15365	15381	GGATTCTGCTTTATTTT	51	1084
740987	Н/Д	Н/Д	15590	15606	CGACACATTTAAAAACA	36	1085
740988	Н/Д	Н/Д	15815	15831	AAAGCGAGATTAAAAAT	0	1086
740989	Н/Д	Н/Д	16040	16056	GGATATGGCTGATGTCT	13	1087
740990	Н/Д	Н/Д	16265	16281	CCAATATTTAAATGGTG	34	1088
740991	Н/Д	Н/Д	16591	16607	GCCAATATTTACTTATT	61	1089
740992	Н/Д	Н/Д	16818	16834	TCATGTGGAATCTAAAG	6	1090
740993	Н/Д	Н/Д	17043	17059	AGTATGAAAATGAAGAG	38	1091
740994	Н/Д	Н/Д	17501	17517	ATTCTTGTTGTTTCAGGC	73	1092
740995	Н/Д	Н/Д	17726	17742	GGAATGTAAAGCCATGA	78	1093
740996	Н/Д	Н/Д	17951	17967	ATTAAAGGGTGGTAGAA	26	1094
740997	Н/Д	Н/Д	18176	18192	AATGAACCGTAATCTCA	87	1095
740998	Н/Д	Н/Д	18296	18312	CTGGGTTAATGCCTGAA	60	1096
740999	Н/Д	Н/Д	18297	18313	TCTGGGTTAATGCCTGA	67	163
741000	Н/Д	Н/Д	18298	18314	ATCTGGGTTAATGCCTG	86	1097

741001	Н/Д	Н/Д	18401	18417	GAAATGTCACTGTTCCCT	97	1098
741002	Н/Д	Н/Д	18626	18642	GGTTGGTATGTATTTTA	92	1099
741003	Н/Д	Н/Д	18851	18867	CAAGGAGGTCATTGTGG	75	1100
741004	Н/Д	Н/Д	19183	19199	CTTTGGCAAAGAAAGGA	45	1101
741005	Н/Д	Н/Д	19408	19424	AAATGAAAGTTGTTGTG	85	1102
741006	Н/Д	Н/Д	19633	19649	GATATTTTGTCTGCC	95	1103
741007	Н/Д	Н/Д	19868	19884	GCTATAAATAGAATTAA	42	1104
741008	Н/Д	Н/Д	20099	20115	TAGATTTCTGTTTCCTC	94	1105
741009	Н/Д	Н/Д	20324	20340	AATGCAGGTGAATAAAA	81	1106

Таблица 17

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	92	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTTCATGAATAC	87	591
741010	Н/Д	Н/Д	20549	20565	CAATTTCTAGGTTCTAT	86	1107
741011	Н/Д	Н/Д	20559	20575	AACTATGCTGCAATTTTC	74	1108
741012	Н/Д	Н/Д	20561	20577	ACAACCTATGCTGCAATT	86	1109
741013	Н/Д	Н/Д	20562	20578	CACAACCTATGCTGCAAT	88	314
741014	Н/Д	Н/Д	20565	20581	TTCCACAACCTATGCTGC	90	1110
741015	Н/Д	Н/Д	20774	20790	GACCACAATTGCAGACA	86	1111
741016	Н/Д	Н/Д	20985	21001	GTGTGAGCAAACATTCT	94	1112
741017	Н/Д	Н/Д	27412	27428	CAGTGTGAGCAAACATT	90	1113
	Н/Д	Н/Д	20987	21003			
741018	Н/Д	Н/Д	27413	27429	ACAGTGTGAGCAAACAT	85	468
	Н/Д	Н/Д	20988	21004			
741019	Н/Д	Н/Д	27414	27430	CACAGTGTGAGCAAACA	91	1114
	Н/Д	Н/Д	20989	21005			
741020	Н/Д	Н/Д	20991	21007	GGCACAGTGTGAGCAAA	89	1115
741021	Н/Д	Н/Д	20999	21015	AAGTTTCTGGCACAGTG	89	1116
741022	Н/Д	Н/Д	21224	21240	GTTCAAGATTATGTCAT	95	1117
741023	Н/Д	Н/Д	21449	21465	TCTTATGTGCACATGAG	63	1118
741024	Н/Д	Н/Д	21674	21690	CATAGTAGCATTACAGA	83	1119
741025	Н/Д	Н/Д	21899	21915	TCAGGCAGTGGCTTCAC	66	1120
741026	Н/Д	Н/Д	22129	22145	TAAAAAAAGTTGTTTCAT	32	1121
741027	Н/Д	Н/Д	22360	22376	CACTCAAGTGTTTAAAA	87	1122

741028	H/Д	H/Д	22454	22470	TGTGACCTGTGCTTGTT	91	1123
741029	H/Д	H/Д	22456	22472	CCTGTGACCTGTGCTTG	87	1124
741030	H/Д	H/Д	22457	22473	GCCTGTGACCTGTGCTT	86	88
741031	H/Д	H/Д	22458	22474	TGCCTGTGACCTGTGCT	87	1125
741032	H/Д	H/Д	22460	22476	GTTGCCTGTGACCTGTG	82	1126
741033	H/Д	H/Д	22599	22615	TATTAGACACTTAAGGG	82	1127
741034	H/Д	H/Д	22831	22847	TCAATCTTAAATTTTTC	85	1128
741035	H/Д	H/Д	23056	23072	GTACTTTCCACCTAGA	88	1129
741036	H/Д	H/Д	23281	23297	TCTCAGAGACCACAGCT	88	1130
741037	H/Д	H/Д	23285	23301	TTGTTCTCAGAGACCAC	92	1131
741038	H/Д	H/Д	23286	23302	ATTGTTCTCAGAGACCA	86	164
741039	H/Д	H/Д	23287	23303	TATTGTTCTCAGAGACC	94	1132
741040	H/Д	H/Д	23289	23305	CATATTGTTCTCAGAGA	89	1133
741041	H/Д	H/Д	23506	23522	ACTATTAACCACTGATC	84	1134
741042	H/Д	H/Д	23731	23747	GTTGCAGTCCACAGAAT	79	1135
741043	H/Д	H/Д	23956	23972	TAAAGATAAGTATCTCA	91	1136
741044	H/Д	H/Д	24181	24197	AAAACAAACCTAAGTCA	43	1137
741045	H/Д	H/Д	24406	24422	AAAAGCTAACAGCCTAT	73	1138
741046	H/Д	H/Д	24631	24647	TTAAATTGATGAGATGT	88	1139
741047	H/Д	H/Д	24856	24872	GTATTCTTTGCATTAGT	89	1140
741048	H/Д	H/Д	25081	25097	TAAAAGTGTACATTATT	77	1141
741049	H/Д	H/Д	25306	25322	CTCAAGGCAAAGCTGTA	88	1142
741050	H/Д	H/Д	25531	25547	TGCCACTATAAGCAGTC	94	1143
741051	H/Д	H/Д	25756	25772	TTCAAGCCCATGCCCTC	84	1144
741052	H/Д	H/Д	25801	25817	ATCCAGTAGAGTGAGAG	79	1145
741053	H/Д	H/Д	25803	25819	TCATCCAGTAGAGTGAG	89	1146
741054	H/Д	H/Д	25804	25820	ATCATCCAGTAGAGTGA	85	315
741055	H/Д	H/Д	25807	25823	GACATCATCCAGTAGAG	92	1147
741056	H/Д	H/Д	25923	25939	TGAATACATTGTCTTAA	81	1148
741057	H/Д	H/Д	25925	25941	ATTGAATACATTGTCTT	90	1149
741058	H/Д	H/Д	25926	25942	AATTGAATACATTGTCT	94	392
741059	H/Д	H/Д	25927	25943	TAATTGAATACATTGTC	84	1150
741060	H/Д	H/Д	25929	25945	CATAATTGAATACATTG	80	1151
741061	H/Д	H/Д	25981	25997	TGAGTAGCTATGGTTTA	91	1152
741062	H/Д	H/Д	26202	26218	TCTTTGTGTTATACAAT	58	1153
741063	H/Д	H/Д	26204	26220	CCTCTTTGTGTTATACA	83	1154
741064	H/Д	H/Д	26205	26221	CCCTCTTTGTGTTATAC	87	469
741065	H/Д	H/Д	26206	26222	TCCCTCTTTGTGTTATA	77	1155
741066	H/Д	H/Д	26208	26224	TTCCCTCTTTGTGTTA	78	1156

741067	Н/Д	Н/Д	26431	26447	TACATACAATATTAAGG	78	1157
741068	Н/Д	Н/Д	26656	26672	AAAAGAATGGATTCTGA	75	1158
741069	Н/Д	Н/Д	26881	26897	AAGGAAAAACTCTGCC	73	1159
741070	Н/Д	Н/Д	27106	27122	TCACCCCAAGGCATTTG	56	1160
741071	Н/Д	Н/Д	27331	27347	ACACCCTGATTCCCAAG	82	1161
741072	Н/Д	Н/Д	27410	27426	GTGTGAGCAAACATTCA	89	1162
741073	Н/Д	Н/Д	27416	27432	GTCACAGTGTGAGCAAA	91	1163
741074	Н/Д	Н/Д	27556	27572	GGGAAGTATTAGTGGAA	86	1164
741075	Н/Д	Н/Д	27782	27798	GCTGAAAATATGAAACA	76	1165
741076	Н/Д	Н/Д	28007	28023	ACTTCTAGCACTATTTT	71	1166
741077	Н/Д	Н/Д	28232	28248	TTGTGCATTTATTCCAC	93	1167
741078	Н/Д	Н/Д	28457	28473	GACTGTAATCTAGGACC	90	1168
741079	Н/Д	Н/Д	28682	28698	TGACTTTTGAATCAGTC	59	1169
741080	Н/Д	Н/Д	29010	29026	GAGCGATTCTCCTGGTT	76	1170
741081	Н/Д	Н/Д	29235	29251	CACAGTCCATAATATTG	79	1171
741082	Н/Д	Н/Д	29460	29476	TTTTTGTTAATAGTTCT	80	1172
741083	Н/Д	Н/Д	29685	29701	GCTTTCTCAGAGCCCAA	89	1173
741084	Н/Д	Н/Д	29912	29928	ATCTCTCTACCATGTGA	79	1174
741085	Н/Д	Н/Д	30137	30153	GTGGATAAAGTACATTA	77	1175
741086	Н/Д	Н/Д	30362	30378	AAATGGTATTCAGAGAT	76	1176

Таблица 18

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	91	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	94	591
741087	Н/Д	Н/Д	30587	30603	TTTTCTCCTAAAGCCTT	85	1177
741088	Н/Д	Н/Д	31037	31053	CAGATTTCCAGCACACT	81	1178
741089	Н/Д	Н/Д	31262	31278	CCTTCTTAGTGGTAAGA	64	1179
741090	Н/Д	Н/Д	31487	31503	AATTACAGTGTAGGTAA	52	1180
741091	Н/Д	Н/Д	31712	31728	ATAAGAGGTCACTGGAT	91	1181
741092	Н/Д	Н/Д	31937	31953	AAGGAAACAGTCTACAT	85	1182
741093	Н/Д	Н/Д	32162	32178	CTATCATGATAAGTATA	84	1183
741094	Н/Д	Н/Д	32387	32403	TGTGGTTCTGCCCATCT	88	1184
741095	Н/Д	Н/Д	32624	32640	GCCTAAACATTTTACTT	34	1185
741096	Н/Д	Н/Д	32858	32874	GAAGTTTCTGAAGAAAT	89	1186

741097	Н/Д	Н/Д	33083	33099	TTTTCAGTAGATTTGAC	86	1187
741098	Н/Д	Н/Д	33308	33324	GCTATGACCCTCAAGCC	68	1188
741099	Н/Д	Н/Д	33533	33549	AATAGAGCAAAATTTTCG	87	1189
741100	Н/Д	Н/Д	33762	33778	ATAATCAAACAAAAGGG	73	1190
741101	Н/Д	Н/Д	33987	34003	AAAGTTCAATGCTGTGT	94	1191
741102	Н/Д	Н/Д	34212	34228	GAAATGGGCATGTAAAC	72	1192
741103	Н/Д	Н/Д	34443	34459	CAAAATACAATGTTCAA	40	1193
741104	Н/Д	Н/Д	34668	34684	ATTCTTCTATCCTAGAA	12	1194
741105	Н/Д	Н/Д	34893	34909	ATTATCATGGTTGCCCA	91	1195
741106	Н/Д	Н/Д	35118	35134	ATGAGATCTTTTTGCAT	87	1196
741107	Н/Д	Н/Д	35343	35359	AAGCAAGTTGTCCATGG	90	1197
741108	Н/Д	Н/Д	35568	35584	TGTTGGAGTTTACAATT	76	1198
741109	Н/Д	Н/Д	35793	35809	CTCACTAGCCCTGTGAC	14	1199
741110	Н/Д	Н/Д	36018	36034	TCTCTTTCATGGGTATT	92	1200
741111	Н/Д	Н/Д	36252	36268	GTCATTTTAATAAGTGT	92	1201
741112	Н/Д	Н/Д	36484	36500	CAATTAAATAAACCTCT	65	1202
741113	Н/Д	Н/Д	36790	36806	TATGGTGATATGGTTAG	91	1203
741114	Н/Д	Н/Д	37018	37034	CCATGTGTTTTTGTGGC	84	1204
741115	Н/Д	Н/Д	37243	37259	CAAAGGTATAAGGTCAT	94	1205
741116	Н/Д	Н/Д	37468	37484	AGCTTGATTTTTTGAAA	86	1206
741117	Н/Д	Н/Д	37788	37804	CGCATCTGTCTTTCTTT	78	1207
741118	Н/Д	Н/Д	38013	38029	TAGGACAGGTGAAATAA	72	1208
741119	Н/Д	Н/Д	38238	38254	AGTTATTAGAATAACAC	0	1209
741120	Н/Д	Н/Д	38464	38480	AATAAAATGTCTTAATC	25	1210
741121	Н/Д	Н/Д	38691	38707	ACTCAAAAAAGAAGAAT	44	1211
741122	Н/Д	Н/Д	38916	38932	GTTTTCTCTGTATTGGC	93	1212
741123	Н/Д	Н/Д	39141	39157	TGGCCTAGTGGTTATAA	19	1213
741124	Н/Д	Н/Д	39366	39382	CACAAAGAGGAAACAGG	80	1214
741125	Н/Д	Н/Д	39591	39607	ACATTTTTTAAGTGGAT	92	1215
741126	Н/Д	Н/Д	39816	39832	AGGCTAAATTTTAATAA	6	1216
741127	Н/Д	Н/Д	40041	40057	TAGCCTTTCATAGTACG	90	1217
741128	Н/Д	Н/Д	40266	40282	AAGAGGAAAAGCTTGGA	43	1218
741129	Н/Д	Н/Д	40491	40507	AAAAATTCTGGTGCCAA	94	1219
741130	Н/Д	Н/Д	40716	40732	AAGCTAACTACCGCTG	58	1220
741131	Н/Д	Н/Д	40941	40957	GAATTTCTGGATGCTC	92	1221
741132	Н/Д	Н/Д	41130	41146	AGATTCCAGCAGAGATT	74	1222
741133	Н/Д	Н/Д	41132	41148	ACAGATTCCAGCAGAGA	89	1223
741134	Н/Д	Н/Д	41133	41149	AACAGATTCCAGCAGAG	87	90
741135	Н/Д	Н/Д	41134	41150	GAACAGATTCCAGCAGA	85	1224

741136	Н/Д	Н/Д	41136	41152	GTGAACAGATTCCAGCA	86	1225
741137	Н/Д	Н/Д	41166	41182	ATCTGTAAGAAGTTTAG	52	1226
741138	Н/Д	Н/Д	41391	41407	TGAGAAATTTTATGGGT	86	1227
741139	Н/Д	Н/Д	41620	41636	TCATTCAAAACCATCCT	78	1228
741140	Н/Д	Н/Д	41845	41861	GATCACACTGCTTATAG	84	1229
741141	Н/Д	Н/Д	42070	42086	CAAGTTGATGGCATATA	89	1230
741142	Н/Д	Н/Д	42295	42311	GTGTACCAACCTCAAGT	71	1231
741143	Н/Д	Н/Д	42532	42548	TAAGTAAATACCTAGGG	83	1232
741144	Н/Д	Н/Д	42757	42773	GATTTGTGCCTGGCATC	91	1233
741145	Н/Д	Н/Д	42835	42851	TGCCTCTACCTCCAGCA	89	1234
741146	Н/Д	Н/Д	42837	42853	GATGCCTCTACCTCCAG	87	1235
741147	Н/Д	Н/Д	42838	42854	TGATGCCTCTACCTCCA	85	166
741148	Н/Д	Н/Д	42839	42855	CTGATGCCTCTACCTCC	87	1236
741149	Н/Д	Н/Д	42982	42998	TATCACAACCTACATTGT	40	1237
741150	Н/Д	Н/Д	43208	43224	GGCCTCCTGCTGCAGCA	31	1238
741151	Н/Д	Н/Д	43440	43456	GCACTCATTTTAAATGT	72	1239
741152	Н/Д	Н/Д	43665	43681	TGGTAACTTAGGACAAG	93	1240
741153	Н/Д	Н/Д	43818	43834	TTCTCTGGACCTCTTAA	67	1241
741154	Н/Д	Н/Д	43820	43836	ACTTCTCTGGACCTCTT	85	1242
741155	Н/Д	Н/Д	43821	43837	TACTTCTCTGGACCTCT	92	242
741156	Н/Д	Н/Д	43822	43838	TTACTTCTCTGGACCTC	90	1243
741157	Н/Д	Н/Д	43890	43906	TCAATACAACCTTAATTC	48	1244
741158	Н/Д	Н/Д	44376	44392	TTGGGCTGGAAGCAGTG	43	1245
741159	Н/Д	Н/Д	44601	44617	AAGATATGCAGAGGGTT	92	1246
741160	Н/Д	Н/Д	44828	44844	TGGTCTAACTGTGTTGC	85	1247
741161	Н/Д	Н/Д	45053	45069	GTTTATGGACTTTTAA	87	1248
741162	Н/Д	Н/Д	45278	45294	TTTTGTACTTTATGGAA	89	1249
741163	Н/Д	Н/Д	45503	45519	ACTTCTCCTTCAATTAA	72	1250

Таблица 19

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

5

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	90	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	90	591

741241	H/Д	H/Д	56397	56413	AAAATTTTGCACACTT	94	1251
741242	H/Д	H/Д	56622	56638	GCCAAATCAATGGATGA	90	1252
741243	H/Д	H/Д	56847	56863	AGTGACCAAGAGAATGA	53	1253
741244	H/Д	H/Д	57072	57088	TTTTAAACACTGGCCT	41	1254
741245	H/Д	H/Д	57297	57313	TAGGATTAAACAGTCCA	48	1255
741246	H/Д	H/Д	57522	57538	TTATCTGTTGCTATGTG	91	1256
741247	H/Д	H/Д	57747	57763	AAGAAGGAGAATAGCAG	86	1257
741248	H/Д	H/Д	57981	57997	CGGGCAAACATGTTTTG	47	1258
741249	H/Д	H/Д	58206	58222	ATGACCTACATGCTAAA	73	1259
741250	H/Д	H/Д	58431	58447	AGAAGCAAAATGTCAGT	88	1260
741251	H/Д	H/Д	58656	58672	CCTAACAGCTTTACTTT	50	1261
741252	H/Д	H/Д	58881	58897	CTTTCACACATCTCTAA	64	1262
741253	H/Д	H/Д	58991	59007	TTTCATTAATCTGTGAA	34	1263
741254	H/Д	H/Д	58992	59008	ATTCATTAATCTGTGA	86	169
741255	H/Д	H/Д	58993	59009	TATTCATTAATCTGTG	93	1264
741256	H/Д	H/Д	58995	59011	TATATTCATTAATCTG	87	1265
741257	H/Д	H/Д	59106	59122	CCTTACACAAAATATAA	38	1266
741258	H/Д	H/Д	59354	59370	ACACCAATATATTATTT	67	1267
741259	H/Д	H/Д	59594	59610	TAAAGGATGCAAAGGCA	55	1268
741260	H/Д	H/Д	59948	59964	TTCCAGCGATCCCACTC	80	1269
741261	H/Д	H/Д	60173	60189	CTCAACATCTTTAATGA	35	1270
741262	H/Д	H/Д	60421	60437	GGGACCTAAAACTATAA	25	1271
741263	H/Д	H/Д	60758	60774	AGCAGAATAGAAAATCC	49	1272
741264	H/Д	H/Д	60983	60999	TTCAATGCGACTCCCAT	81	1273
741265	H/Д	H/Д	61216	61232	CAACAAAACAGAGAATC	24	1274
741266	H/Д	H/Д	61474	61490	AATGCCTGCTTTCACCA	76	1275
741267	H/Д	H/Д	61699	61715	TATAAGCAGGAGTAAAA	27	1276
741268	H/Д	H/Д	61969	61985	GTTCCAAAAGATAGAGA	55	1277
741269	H/Д	H/Д	62200	62216	CGTACACAAACTAGAAA	33	1278
741270	H/Д	H/Д	62492	62508	TACTGTTGCATTCCAGC	70	1279
741271	H/Д	H/Д	62729	62745	TCTTAGTGTGGTGGCTC	78	1280
741272	H/Д	H/Д	62955	62971	TCAACAATAATAATGAC	60	1281
741273	H/Д	H/Д	63197	63213	CCTTTTCATCAACACAT	71	1282
741274	H/Д	H/Д	63422	63438	TATGCATCTAACACTTG	52	1283
741275	H/Д	H/Д	63666	63682	CCATCAACCAAGTATCT	26	1284
741276	H/Д	H/Д	63891	63907	CTTGAAACAGTAACTTG	47	1285
741277	H/Д	H/Д	64116	64132	AACATAGCAGATTAATA	37	1286
741278	H/Д	H/Д	64349	64365	TCATGTTATATAGTGGG	97	1287
741279	H/Д	H/Д	64574	64590	TGTAACCTAATGTAAAT	37	1288

741280	Н/Д	Н/Д	64799	64815	ACAAGTATCTGTACTCA	94	1289
741281	Н/Д	Н/Д	65024	65040	GTCTCTGTTAATGTTGG	75	1290
741282	Н/Д	Н/Д	65249	65265	GAACCAGCCTGACTTAA	74	1291
741283	Н/Д	Н/Д	65474	65490	TTGTATGGGTTACATAA	61	1292
741284	Н/Д	Н/Д	65801	65817	CAATTAAATGCAATTCC	53	1293
741285	Н/Д	Н/Д	66026	66042	TGACAGAAGTGTGCATA	59	1294
741286	Н/Д	Н/Д	66251	66267	CAACACATCCACATTGC	75	1295
741287	Н/Д	Н/Д	66476	66492	TTCACACCTCTCTCCCT	51	1296
741288	Н/Д	Н/Д	66701	66717	TGCTGGTCTAAGATGCA	77	1297
741289	Н/Д	Н/Д	66926	66942	ATGTGTTTTGAGGAAAA	77	1298
741290	Н/Д	Н/Д	67151	67167	CAGAAGTAAATGTGGAC	85	1299
741291	Н/Д	Н/Д	67376	67392	TGATTCTTTGGATTCAT	79	1300
741292	Н/Д	Н/Д	67876	67892	CATTCTTGTTTTTATTC	86	1301
741293	Н/Д	Н/Д	68101	68117	AATAGTGTCCTCAGTGTA	78	1302
741294	Н/Д	Н/Д	68326	68342	TGAAAGCTGTTTCAGTTA	74	1303
741295	Н/Д	Н/Д	68551	68567	CCCACATATACTACTTG	86	1304
741296	Н/Д	Н/Д	68776	68792	AGAATTTTCAGGAAGTTA	87	1305
741297	Н/Д	Н/Д	68798	68814	CAAAGTAAGAGGAGATT	62	1306
741298	Н/Д	Н/Д	68800	68816	GCCAAAGTAAGAGGAGA	90	1307
741299	Н/Д	Н/Д	68801	68817	TGCCAAAGTAAGAGGAG	61	397
741300	Н/Д	Н/Д	68804	68820	CAGTGCCAAAGTAAGAG	64	1308
741301	Н/Д	Н/Д	69001	69017	TGAATCCATTTGTCCAG	91	1309
741302	Н/Д	Н/Д	69227	69243	CTCTAAAATACAAATGT	72	1310
741303	Н/Д	Н/Д	69452	69468	GAACAAAGGAATAAGTA	59	1311
741304	Н/Д	Н/Д	69677	69693	CTAGATGTAGATATCAT	61	1312
741305	Н/Д	Н/Д	69902	69918	AAGGGAATAAATTGTAG	52	1313
741306	Н/Д	Н/Д	70127	70143	CAACAGACCCTTTCAAT	60	1314
741307	Н/Д	Н/Д	70352	70368	GTCTTCCCCTGCCTAC	62	1315
741308	Н/Д	Н/Д	70577	70593	TTAGATATACCTCCAA	94	1316
741309	Н/Д	Н/Д	70880	70896	GCTTCAGTTTCTTGAGT	79	1317
741310	Н/Д	Н/Д	71105	71121	CTGGTCTTTCTCACAAT	Н.П.	1318
741311	Н/Д	Н/Д	71375	71391	ATCATTCTTAACAGAAA	70	1319
741312	Н/Д	Н/Д	71600	71616	GCTCTTGCTGTGCAGCC	74	1320
741313	Н/Д	Н/Д	71844	71860	ATTTAAAGCAGCAGTCC	50	1321
741314	Н/Д	Н/Д	72076	72092	AGGTAATTCTAATTTTA	68	1322
741315	Н/Д	Н/Д	72301	72317	GGCAAATGACAGGGTCT	93	1323
741316	Н/Д	Н/Д	72632	72648	TCTCAACTGCCTGAGTA	22	1324
741317	Н/Д	Н/Д	72857	72873	CATGTCAGCTTTTTAGT	69	1325

Таблица 20

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэнмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	95	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	94	591
741318	Н/Д	Н/Д	73090	73106	АТАСТСАГАТАТТТААА	64	1326
741319	Н/Д	Н/Д	73188	73204	АСТТТСТГТГТГГТАТГ	91	1327
741320	Н/Д	Н/Д	73190	73206	АГАСТТТСТГТГТГГТА	95	1328
741321	Н/Д	Н/Д	73191	73207	САГАСТТТСТГТГТГГТ	93	170
741322	Н/Д	Н/Д	73192	73208	АСАГАСТТТСТГТГТГГ	86	1329
741323	Н/Д	Н/Д	73194	73210	АГАСАГАСТТТСТГТГТ	46	1330
741324	Н/Д	Н/Д	73315	73331	ГТТГАГААТТТТТКАТТ	66	1331
741325	Н/Д	Н/Д	73540	73556	АГТТАТГГАГАСАТСТТТ	89	1332
741326	Н/Д	Н/Д	73765	73781	ГАСТГАГТТТТТТАТТС	74	1333
741327	Н/Д	Н/Д	73990	74006	ТССТГААТТАААААТТТ	13	1334
741328	Н/Д	Н/Д	74215	74231	ГСТААГАСАААКААТТ	62	1335
741329	Н/Д	Н/Д	74292	74308	ГААСТСТГАТГАТСАГАА	92	1336
741330	Н/Д	Н/Д	74294	74310	ТАГААСТСТГАТГАТСАГ	93	1337
741331	Н/Д	Н/Д	74295	74311	АТАГААСТСТГАТГАТСА	95	398
741332	Н/Д	Н/Д	74296	74312	ААТАГААСТСТГАТГАТС	92	1338
741333	Н/Д	Н/Д	74298	74314	ТГААТАГААСТСТГАТГА	85	1339
741334	Н/Д	Н/Д	74440	74456	АСАСАГАГАСАТТСТТА	70	1340
741335	Н/Д	Н/Д	74665	74681	ГГАГТТАСАГАГТТГСС	91	1341
741336	Н/Д	Н/Д	74890	74906	ТАТСАГТСТАТТААГАА	82	1342
741337	Н/Д	Н/Д	75115	75131	ААГТТТСТСАГАГСССТГ	82	1343
741338	Н/Д	Н/Д	75340	75356	ААТАСАГААГТСТАТТС	68	1344
741339	Н/Д	Н/Д	75573	75589	САТТГААТАААААТТТГ	18	1345
741340	Н/Д	Н/Д	75945	75961	САГГТАТААААТТТТТТ	45	1346
741341	Н/Д	Н/Д	76170	76186	ГГТГТТААТСАСТТГАА	86	1347
741342	Н/Д	Н/Д	76398	76414	ТСТТГААГСТАГТТГГГ	91	1348
741343	Н/Д	Н/Д	76623	76639	АГГГСААСТААССААСА	75	1349
741344	Н/Д	Н/Д	76848	76864	ГТГГАТАСТТАГТАТСА	69	1350
741345	Н/Д	Н/Д	77073	77089	СТСТСТСАГТТГТАГГТ	67	1351
741346	Н/Д	Н/Д	77298	77314	АААГТАТГСТГТГТТСТ	92	1352
741347	Н/Д	Н/Д	77523	77539	ГТАСССГГСАСТТТТТС	53	1353
741348	Н/Д	Н/Д	77663	77679	ТСТАГААААГСТСТСТТ	57	1354

741349	H/Д	H/Д	77665	77681	ACTCTAGAAAAGCTCTC	81	1355
741350	H/Д	H/Д	77666	77682	GACTCTAGAAAAGCTCT	91	247
741351	H/Д	H/Д	77667	77683	AGACTCTAGAAAAGCTC	84	1356
741352	H/Д	H/Д	77748	77764	TGGCACCCAGGAGTAAG	65	1357
741353	H/Д	H/Д	77973	77989	CATACACAAAATCCCCT	83	1358
741354	H/Д	H/Д	78198	78214	CACATGAAGCCAGGGAC	77	1359
741355	H/Д	H/Д	78423	78439	GCAGGCCCTAAACTGTG	39	1360
741356	H/Д	H/Д	78648	78664	AAATTTATCTATCATGC	93	1361
741357	H/Д	H/Д	78873	78889	GCTAAACACTTTATCAA	75	1362
741358	H/Д	H/Д	79098	79114	ACTTCATTCTTTCTGTT	87	1363
741359	H/Д	H/Д	79323	79339	CAATTTAAAGATTACTT	0	1364
741360	H/Д	H/Д	79548	79564	ACATTGTACAGTTAATT	77	1365
741361	H/Д	H/Д	79773	79789	TACAAACCTTACTATGC	51	1366
741362	H/Д	H/Д	79998	80014	AACAGACTTAAACAAAC	88	1367
741363	H/Д	H/Д	80223	80239	CTCAGACATCATGTTTT	91	1368
741364	H/Д	H/Д	80448	80464	AGGCACTCACAAACATT	86	1369
741365	H/Д	H/Д	80673	80689	TCTCGCATCCTAAATGT	50	1370
741366	H/Д	H/Д	80898	80914	TTCATATTTTATGTTAC	89	1371
741367	H/Д	H/Д	80991	81007	TGAAATTTTCCAGCTAA	93	1372
741368	H/Д	H/Д	80993	81009	CTTGAAATTTTCCAGCT	97	1373
741369	H/Д	H/Д	80995	81011	ATCTTGAAATTTTCCAG	86	1374
741370	H/Д	H/Д	81123	81139	CTATAATTACATTCCTA	73	1375
741371	H/Д	H/Д	81348	81364	GCATGAACCTAGATATG	58	1376
741372	H/Д	H/Д	81472	81488	GCTGTTTGAAGTGACAA	70	1377
741373	H/Д	H/Д	81474	81490	GAGCTGTTTGAAGTGAC	90	1378
741374	H/Д	H/Д	81475	81491	AGAGCTGTTTGAAGTGA	82	249
741375	H/Д	H/Д	81476	81492	GAGAGCTGTTTGAAGTG	76	1379
741376	H/Д	H/Д	81478	81494	TGGAGAGCTGTTTGAAG	69	1380
741377	H/Д	H/Д	81575	81591	CTGCCACTATTCACAAT	71	1381
741378	H/Д	H/Д	81800	81816	TTATTGCATTAATGGAA	94	1382
741379	H/Д	H/Д	82107	82123	ATGGTGTTAGCTAGGAT	91	1383
741380	H/Д	H/Д	82332	82348	GTCTTTTTACATTATAA	93	1384
741381	H/Д	H/Д	82557	82573	ATAACCACTATTCAATG	63	1385
741382	H/Д	H/Д	82783	82799	AAAAATCACATTTGGCA	95	1386
741383	H/Д	H/Д	83008	83024	TTCTTTCACCTTATGAG	72	1387
741384	H/Д	H/Д	83233	83249	ATATATGTGTCAGTTCT	90	1388
741385	H/Д	H/Д	83458	83474	GTGTCACCTTTTAAAGGT	14	1389
741386	H/Д	H/Д	83528	83544	AGAACAATGTCATCTTT	94	1390
741387	H/Д	H/Д	83530	83546	AAAGAACAATGTCATCT	88	1391

741388	Н/Д	Н/Д	83531	83547	GAAAGAACAATGTCATC	89	98
741389	Н/Д	Н/Д	83532	83548	GGAAAGAACAATGTCAT	82	1392
741390	Н/Д	Н/Д	83534	83550	CAGGAAAGAACAATGTC	88	1393
741391	Н/Д	Н/Д	83683	83699	CACAGGTATACACACTT	90	1394
741392	Н/Д	Н/Д	83908	83924	GTACAAAATCTGCATAT	81	1395
741393	Н/Д	Н/Д	84133	84149	ATAGGTATTTTATGCAT	88	1396
741394	Н/Д	Н/Д	84616	84632	CAAATTATGCATTTGTT	66	1397

Таблица 21

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	95	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	93	591
741395	Н/Д	Н/Д	84845	84861	CTACAAAATTGCTAAAA	9	1398
741396	Н/Д	Н/Д	85070	85086	ACAATGTTACTTTGTCC	90	1399
741397	Н/Д	Н/Д	85295	85311	TACAAAAATACCCCCC	12	1400
741398	Н/Д	Н/Д	85520	85536	ATTTGTAGACCTATGTT	62	1401
741399	Н/Д	Н/Д	85745	85761	AAGCATCTCCTGTGGTG	78	1402
741400	Н/Д	Н/Д	85970	85986	CAACATGTTTTATCATG	68	1403
741401	Н/Д	Н/Д	86195	86211	AATATGACCACAATTTT	73	1404
741402	Н/Д	Н/Д	86420	86436	TGGCAATATGAATGTGC	86	1405
741403	Н/Д	Н/Д	86645	86661	GATAAGGGCACATTGTC	64	1406
741404	Н/Д	Н/Д	86871	86887	GTGATGGAGGGAAATCG	53	1407
741405	Н/Д	Н/Д	87096	87112	TGTGGTAATTGGAACAA	34	1408
741406	Н/Д	Н/Д	87321	87337	ACTGAACCCAAATGGCT	68	1409
741407	Н/Д	Н/Д	87546	87562	TCACATTCATCATATTC	81	1410
741408	Н/Д	Н/Д	87772	87788	CATTGCTGTTGTTGTTC	92	1411
741409	Н/Д	Н/Д	87945	87961	TAAGTTGTGACCATGCA	87	1412
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	95	402
741411	Н/Д	Н/Д	87947	87963	AGTAAGTTGTGACCATG	96	1413
741412	Н/Д	Н/Д	87949	87965	TTAGTAAGTTGTGACCA	76	1414
741413	Н/Д	Н/Д	87997	88013	AATAAAAATGTGCATGC	47	1415
741414	Н/Д	Н/Д	88222	88238	AACAAAATACAGTCAGA	91	1416
741415	Н/Д	Н/Д	88447	88463	TTTGTACTGTGTGCTGT	89	1417
741416	Н/Д	Н/Д	89657	89673	TGACATACAAACCCAAA	78	1418
	Н/Д	Н/Д	88652	88668			

741417	H/Д	H/Д	89658	89674	TTGACATACAAACCCAA	87	326
	H/Д	H/Д	88653	88669			
741418	H/Д	H/Д	89659	89675	CTTGACATACAAACCCA	82	1419
	H/Д	H/Д	88654	88670			
741419	H/Д	H/Д	89681	89697	GTCCCCAATCCCCACCC	19	100
	H/Д	H/Д	88676	88692			
741420	H/Д	H/Д	88705	88721	GAAGTTAACTCCCTAGA	83	1420
741421	H/Д	H/Д	88707	88723	ATGAAGTTAACTCCCTA	92	1421
741422	H/Д	H/Д	89713	89729	GATGAAGTTAACTCCCT	92	176
	H/Д	H/Д	88708	88724			
741423	H/Д	H/Д	89714	89730	AGATGAAGTTAACTCCC	86	1422
	H/Д	H/Д	88709	88725			
741424	H/Д	H/Д	89716	89732	AGAGATGAAGTTAACTC	78	252
	H/Д	H/Д	88711	88727			
741425	H/Д	H/Д	88754	88770	TTTTCAAGAGCTTTTCG	67	1423
741426	H/Д	H/Д	89761	89777	CCTTTTCAAGAGCTTTT	90	1424
	H/Д	H/Д	88756	88772			
741427	H/Д	H/Д	89763	89779	TCCCTTTTCAAGAGCTT	96	1425
	H/Д	H/Д	88758	88774			
741428	H/Д	H/Д	89765	89781	TTTCCCTTTTCAAGAGC	93	1426
	H/Д	H/Д	88760	88776			
741429	H/Д	H/Д	89767	89783	TATTTCCCTTTTCAAGA	32	1427
	H/Д	H/Д	88762	88778			
741430	H/Д	H/Д	88901	88917	ACAAGTAGGTAGGTCAA	83	1428
741431	H/Д	H/Д	89126	89142	TGAGCCATATTCAATAT	66	1429
741432	H/Д	H/Д	89351	89367	AAATTGCTAGGTTCAAC	77	1430
741433	H/Д	H/Д	89579	89595	ATCAAATATTTACTAGA	49	1431
741434	H/Д	H/Д	89655	89671	ACATACAAACCCAAAGA	43	1432
	H/Д	H/Д	88650	88666			
741435	H/Д	H/Д	89661	89677	CACTTGACATACAAACC	58	1433
	H/Д	H/Д	88656	88672			
741436	H/Д	H/Д	89710	89726	GAAGTTAACTCCCTTGA	69	1434
741437	H/Д	H/Д	89712	89728	ATGAAGTTAACTCCCTT	92	1435
741438	H/Д	H/Д	89759	89775	TTTTCAAGAGCTTTTCT	66	1436
741439	H/Д	H/Д	89804	89820	TCTACAGGTTATATGTG	46	1437
741440	H/Д	H/Д	90029	90045	TCCCAAAGTGCAAGACT	53	1438
741441	H/Д	H/Д	90321	90337	CTCTATTGTTATATTTT	86	1439
741442	H/Д	H/Д	90546	90562	ATCTAACTCCTAGCACA	37	1440
741443	H/Д	H/Д	90771	90787	ATACTTTCTCTGCATAA	65	1441

741444	Н/Д	Н/Д	91050	91066	TAGCTATAGTGCAATGG	52	1442
741445	Н/Д	Н/Д	91277	91293	CTGGAATTCCAGAAAAA	63	1443
741446	Н/Д	Н/Д	91502	91518	CTTTCAAATCTCATTAC	68	1444
741447	Н/Д	Н/Д	91727	91743	TCTTCTTTTGCAGAGAT	65	1445
741448	Н/Д	Н/Д	91952	91968	TAGAGCATTAAGAACAT	68	1446
741449	Н/Д	Н/Д	92177	92193	GTTACTAAAAAAAACCA	41	1447
741450	Н/Д	Н/Д	92402	92418	TCCCATTGGACTGAGTT	53	1448
741451	Н/Д	Н/Д	92627	92643	TATCCATTTTCCAGTTA	83	1449
741452	Н/Д	Н/Д	92852	92868	CCAGGGTGCTATACAAA	73	1450
741453	Н/Д	Н/Д	93077	93093	CCTTAACAATCTTATTT	48	1451
741454	Н/Д	Н/Д	93302	93318	CACCACATTAATTAAAC	52	1452
741455	Н/Д	Н/Д	93527	93543	ATGTTTTGAGTTCCAGG	97	1453
741456	Н/Д	Н/Д	93752	93768	TAATTAATAATCATCTT	20	1454
741457	Н/Д	Н/Д	93950	93966	TTCTGGCTGACTGAATT	48	1455
741458	Н/Д	Н/Д	93953	93969	GGCTTCTGGCTGACTGA	72	180
741459	Н/Д	Н/Д	93954	93970	TGGCTTCTGGCTGACTG	83	1456
741460	Н/Д	Н/Д	93956	93972	TGTGGCTTCTGGCTGAC	66	1457
741461	Н/Д	Н/Д	93983	93999	GGCTTTTAACAAAACAA	69	1458
741462	Н/Д	Н/Д	94052	94068	ATAATTCAAGTCAGGGA	67	1459
741463	Н/Д	Н/Д	94054	94070	CCATAATTCAAGTCAGG	80	1460
741464	Н/Д	Н/Д	94055	94071	GCCATAATTCAAGTCAG	89	331
741465	Н/Д	Н/Д	94056	94072	TGCCATAATTCAAGTCA	66	1461
741466	Н/Д	Н/Д	94058	94074	ACTGCCATAATTCAAGT	64	1462
741467	Н/Д	Н/Д	94208	94224	TAATATTGTGACCACTT	94	1463
741468	Н/Д	Н/Д	94433	94449	TAAGACTATTGCTTTGG	74	1464
741469	Н/Д	Н/Д	94658	94674	CATAATAGATGAGTTAA	62	1465
741470	Н/Д	Н/Д	94993	95009	TTCAGTTTTGTGGCGGG	72	1466
741471	Н/Д	Н/Д	95218	95234	ATTACATTA AAAAGGTGG	39	1467

Таблица 22

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	97	33
	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	95	591
	Н/Д	Н/Д	95443	95459	CCACCGTCACTGCATAC	85	1468
	Н/Д	Н/Д	95668	95684	ACTCTGTTGAATTTTCT	80	1469

741474	H/Д	H/Д	95893	95909	TTTCCAGTGCTAGTATT	68	1470
741475	H/Д	H/Д	96118	96134	AATGAGATGAAAATTGA	70	1471
741476	H/Д	H/Д	96343	96359	AGCTAGTTTGTAACAA	72	1472
741477	H/Д	H/Д	96568	96584	AGAAGCAGTGAATCCAA	84	1473
741478	H/Д	H/Д	96793	96809	CTGTTAATCACCCCTTT	60	1474
741479	H/Д	H/Д	97018	97034	CACAATACAGAGCAGAG	72	1475
741480	H/Д	H/Д	97243	97259	AGAAGTCAGACTTCAGG	33	1476
741481	H/Д	H/Д	97474	97490	ATGGAAGATGAAAAAGG	3	1477
741482	H/Д	H/Д	97699	97715	GTTGAGTCTGAGATGCC	75	1478
741483	H/Д	H/Д	97924	97940	AAGGCTGTTCACTATAT	81	1479
741484	H/Д	H/Д	98149	98165	TCTTGCACTGATTCCCTC	61	1480
741485	H/Д	H/Д	98374	98390	AGATAAGAAGCAAATGC	61	1481
741486	H/Д	H/Д	98805	98821	GAATGGGCGGATCACAA	34	1482
741487	H/Д	H/Д	99032	99048	GATTATTTTAAGCACTT	90	1483
741488	H/Д	H/Д	99257	99273	AGAAAAAGGGCATTTAA	26	1484
741489	H/Д	H/Д	99483	99499	TGCAATGTGTAGGTGGG	70	1485
741490	H/Д	H/Д	99708	99724	ACTTTTAAGGCATCCAT	74	1486
741491	H/Д	H/Д	99933	99949	CCCTCCCAACAATTTCA	26	1487
741492	H/Д	H/Д	100158	100174	CTTTCCATTATTGTTCT	67	1488
741493	H/Д	H/Д	100391	100407	GGAAATGTTTATATATA	58	1489
741494	H/Д	H/Д	100625	100641	TAGGAAGTCTGGCTCCA	22	1490
741495	H/Д	H/Д	100850	100866	GATAATGGGCTAGGTGT	69	1491
741496	H/Д	H/Д	101075	101091	TGGAATATCTTTGCTTA	22	1492
741497	H/Д	H/Д	101300	101316	ATAGCTTCAAGATCGGT	72	1493
741498	H/Д	H/Д	101525	101541	GAGATAAAGAGTCTGCT	61	1494
741499	H/Д	H/Д	101803	101819	TCACGGGATCACGCCAT	58	1495
741500	H/Д	H/Д	102028	102044	TGACTGAATAAGACATT	52	1496
741501	H/Д	H/Д	102253	102269	GCAACAAC TGCCAGCTT	54	1497
741502	H/Д	H/Д	102478	102494	CAGGTTTAAATACATTC	85	1498
741503	H/Д	H/Д	102703	102719	TTGGATAATCTGTTACT	63	1499
741504	H/Д	H/Д	102968	102984	TAATGCAGTGATACAAT	57	1500
741505	H/Д	H/Д	103193	103209	CTGGATCACTTGGGAAT	69	1501
741506	H/Д	H/Д	103418	103434	TGTTCTAATTAAAAAGT	47	1502
741507	H/Д	H/Д	103643	103659	ACTTTACAACAAGATAA	36	1503
741508	H/Д	H/Д	103868	103884	TGATACATTATAATACA	58	1504
741509	H/Д	H/Д	104093	104109	GGGAAAGTATAGTTATG	63	1505
741510	H/Д	H/Д	104332	104348	GCATAAGAAAGAACAAT	42	1506
741511	H/Д	H/Д	104557	104573	TCTTGAGGTCATAAATC	56	1507
741512	H/Д	H/Д	104782	104798	AAATGAAGGCGATAGAC	76	1508

741513	Н/Д	Н/Д	105007	105023	CTAAAAAAGAACTTTGA	0	1509
741514	Н/Д	Н/Д	105232	105248	TGTGTGATCAACTTTCA	88	1510
741515	Н/Д	Н/Д	105457	105473	AGTAAGCTTCAATTGGT	71	1511
741516	Н/Д	Н/Д	105682	105698	AGGTTTCATCAATTATC	89	1512
741517	Н/Д	Н/Д	105907	105923	AGTGTCTTGTTAAGTAT	64	1513
741518	Н/Д	Н/Д	106134	106150	GAATTTACATAATCTTT	69	1514
741519	Н/Д	Н/Д	106361	106377	CTTTTTAAATAAACCTG	58	1515
741520	Н/Д	Н/Д	106586	106602	GAATAGCTGTAGACTTT	67	1516
741521	Н/Д	Н/Д	106811	106827	TACCAATATAACAAATG	23	1517
741522	Н/Д	Н/Д	107037	107053	TATTTACTGTTTCATAA	40	1518
741523	Н/Д	Н/Д	107275	107291	TCAGGTGTCCTAGTGGG	68	1519
741524	Н/Д	Н/Д	107500	107516	GCAACCCCAAAATACTA	62	1520
741525	Н/Д	Н/Д	107725	107741	GTGTGATGATATATTGC	85	1521
741526	Н/Д	Н/Д	107954	107970	ACAAGACAAAGAATACG	47	1522
741527	Н/Д	Н/Д	108273	108289	GTTCTCCTATAGTCCCA	24	1523
741528	Н/Д	Н/Д	108498	108514	ACTAGGGATGACAGCAC	74	1524
741529	Н/Д	Н/Д	108724	108740	TTCTTGCTTATATCAAT	72	1525
741530	Н/Д	Н/Д	108970	108986	GCAGTAATGGAACAGCG	63	1526
741531	Н/Д	Н/Д	109195	109211	ATTTTGATATGGACCAG	73	1527
741532	Н/Д	Н/Д	109420	109436	TGCTGAGAAGTTTCCTA	52	1528
741533	Н/Д	Н/Д	109645	109661	TGCCCTTTTTATAAACT	18	1529
741534	Н/Д	Н/Д	109870	109886	AGCCTAAAGGGACTTGG	49	1530
741535	Н/Д	Н/Д	110095	110111	AGACTGAGACTATACAT	65	1531
741536	Н/Д	Н/Д	110320	110336	GTCTATATTATAGATAC	16	1532
741537	Н/Д	Н/Д	110626	110642	TTACAATGAAACCCCAT	38	1533
741538	Н/Д	Н/Д	110853	110869	TTACTATTTAGGAAAT	10	1534
741539	Н/Д	Н/Д	111078	111094	AAGTAAGAAGCACAAAA	20	1535
741540	Н/Д	Н/Д	111303	111319	AACTTGCAAGTTGTCCA	79	1536
741541	Н/Д	Н/Д	111528	111544	GATTTCCCTAACTTTCC	61	1537
741542	Н/Д	Н/Д	111986	112002	ATGTCTCCTCTTCTGTT	43	1538
741543	Н/Д	Н/Д	112211	112227	GTAACCTGGCCACTTTG	49	1539
741544	Н/Д	Н/Д	112436	112452	TGTCTGTGTGAGACAGT	31	1540
741545	Н/Д	Н/Д	112661	112677	ATCATAATGAAGAAATG	12	1541
741546	Н/Д	Н/Д	112886	112902	TGCCTTTGCTTCTGATA	63	1542
741547	Н/Д	Н/Д	113111	113127	ATATCAGGATTCTGCTT	52	1543
741548	Н/Д	Н/Д	113336	113352	GATGCTCTAATTCTCAG	61	1544

Таблица 23

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 3	Стоп SEQ ID No: 3	Старт SEQ ID No: 5	Стоп SEQ ID No: 5	Старт SEQ ID No: 6	Стоп SEQ ID No: 6	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740914	Н/Д	Н/Д	31	47	Н/Д	Н/Д	CACTCTTTTCAGAGCTGG	49	1545
740915	Н/Д	Н/Д	34	50	Н/Д	Н/Д	CCACACTCTTTCAGAGC	12	1546
740916	Н/Д	Н/Д	37	53	Н/Д	Н/Д	ACACCACACTCTTTCAG	37	1547
740917	Н/Д	Н/Д	40	56	Н/Д	Н/Д	TTTACACCACACTCTTT	55	1548
740918	Н/Д	Н/Д	41	57	Н/Д	Н/Д	CTTTACACCACACTCTTT	70	1549
740919	Н/Д	Н/Д	43	59	98	114	TCCTTTACACCACTC	89	1550
740920	Н/Д	Н/Д	90	106	90	106	ACCACACTCACTTCCGC	23	1551
740921	Н/Д	Н/Д	93	109	93	109	TACACCACACTCACTC	0	1552
740922	Н/Д	Н/Д	96	112	96	112	CTTTACACCACACTC	86	1553
740923	370	386	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	CACTACATAGAGAACAC	86	1554
740924	373	389	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	AGCCACTACATAGAGAA	8	1555
740925	376	392	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	CTCAGCCACTACATAGA	29	1556
740926	379	395	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	CTTCTCAGCCACTACAT	52	1557
740927	382	398	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	GGTCTTCTCAGCACTA	83	1558
740928	513	529	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TCCTTGCCCAACTGGTC	46	1559

740929	516	532	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	CCTTCCTTGCCC AACTG	19	1560
740930	519	535	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TACCCTTCCTTG CCCAA	50	1561
740931	522	538	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TGATACCCTTCC TTGCC	16	1562
740932	525	541	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	TCTTGATACCCT TCCTT	63	1563

Пример 4. Влияние 5-8-4 МОЕ- и cEt-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на SNCA человека *in vitro*, однократная доза

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте SNCA человека, были разработаны и протестированы в отношении их влияния на мРНК SNCA *in vitro*. Модифицированные олигонуклеотиды были протестированы в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования.

Культивируемые клетки SH-SY5Y с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с концентрацией 1000 нМ модифицированного олигонуклеотида или без модифицированного олигонуклеотида для необработанных контролей. Примерно через 24 часа РНК выделяли из клеток и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени с использованием набора зондов и праймеров человека RTS2621, как описано в Примере 1. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, как измерено с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах 24-28 представляют собой 4-9-4 МОЕ/cEt-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 17 азотистых оснований, при этом сегмент «центральный гэп» содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами «крыло» как на 5'-конце, так и на 3'-конце, содержащими два 2'-МОЕ-нуклеозида и два cEt нуклеозида. Сахарный мотив для гэпмеров (5'-3'): eekkkdddddskkee; где «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар; «e» представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный сахар; и «k» представляет собой cEt-модифицированный сахар. Все цитозинные остатки в каждом гэпмере представляют собой 5'-метилцитозины. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и фосфоротиоатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (5'-3'): soooossssssooss; где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. «Старт-сайт» обозначает крайний 5' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. «Стоп-сайт» обозначает крайний 3' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенных ниже Таблицах, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты SNCA человека SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, как указано. «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100 % комплементарностью. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или

увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, уменьшали количество мРНК SNCA человека.

Таблица 24

5 **Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	61	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTTCATGAATAC	87	591
741010	Н/Д	Н/Д	20549	20565	CAATTTCTAGGTTCTAT	28	1107
741011	Н/Д	Н/Д	20559	20575	AACTATGCTGCAATTTTC	28	1108
741012	Н/Д	Н/Д	20561	20577	ACAACATGCTGCAATT	25	1109
741013	Н/Д	Н/Д	20562	20578	CACAACATGCTGCAAT	54	314
741014	Н/Д	Н/Д	20565	20581	TTCCACAACATGCTGC	51	1110
741015	Н/Д	Н/Д	20774	20790	GACCACAATTGCAGACA	55	1111
741016	Н/Д	Н/Д	20985	21001	GTGTGAGCAAACATTCT	73	1112
741017	Н/Д	Н/Д	27412	27428	CAGTGTGAGCAAACATT	35	1113
	Н/Д	Н/Д	20987	21003			
741018	Н/Д	Н/Д	27413	27429	ACAGTGTGAGCAAACAT	67	468
	Н/Д	Н/Д	20988	21004			
741019	Н/Д	Н/Д	27414	27430	CACAGTGTGAGCAAACA	61	1114
	Н/Д	Н/Д	20989	21005			
741020	Н/Д	Н/Д	20991	21007	GGCACAGTGTGAGCAAA	53	1115
741021	Н/Д	Н/Д	20999	21015	AAGTTTCTGGCACAGTG	89	1116
741022	Н/Д	Н/Д	21224	21240	GTTTCAGAATTATGTCAT	81	1117
741023	Н/Д	Н/Д	21449	21465	TCTTATGTGCACATGAG	16	1118
741024	Н/Д	Н/Д	21674	21690	CATAGTAGCATTACAGA	47	1119
741025	Н/Д	Н/Д	21899	21915	TCAGGCAGTGGCTTCAC	43	1120
741026	Н/Д	Н/Д	22129	22145	TAAAAAAAGTTGTTTCAT	0	1121
741027	Н/Д	Н/Д	22360	22376	CACTCAAGTGTTAAAAA	26	1122
741028	Н/Д	Н/Д	22454	22470	TGTGACCTGTGCTTGTT	83	1123
741029	Н/Д	Н/Д	22456	22472	CCTGTGACCTGTGCTTG	87	1124
741030	Н/Д	Н/Д	22457	22473	GCCTGTGACCTGTGCTT	62	88
741031	Н/Д	Н/Д	22458	22474	TGCCTGTGACCTGTGCT	54	1125
741032	Н/Д	Н/Д	22460	22476	GTTGCCTGTGACCTGTG	78	1126
741033	Н/Д	Н/Д	22599	22615	TATTAGACACTTAAGGG	28	1127
741034	Н/Д	Н/Д	22831	22847	TCAATCTTAAATTTTTC	56	1128

741035	Н/Д	Н/Д	23056	23072	GTACTTTCCCACCTAGA	39	1129
741036	Н/Д	Н/Д	23281	23297	TCTCAGAGACCACAGCT	56	1130
741037	Н/Д	Н/Д	23285	23301	TTGTTCTCAGAGACCAC	86	1131
741038	Н/Д	Н/Д	23286	23302	ATTGTTCTCAGAGACCA	72	164
741039	Н/Д	Н/Д	23287	23303	TATTGTTCTCAGAGACC	67	1132
741040	Н/Д	Н/Д	23289	23305	CATATTGTTCTCAGAGA	40	1133
741041	Н/Д	Н/Д	23506	23522	ACTATTAACCACTGATC	25	1134
741042	Н/Д	Н/Д	23731	23747	GTTGCAGTCCACAGAAT	34	1135
741043	Н/Д	Н/Д	23956	23972	TAAAGATAAGTATCTCA	70	1136
741044	Н/Д	Н/Д	24181	24197	AAAACAAACCTAAGTCA	0	1137
741045	Н/Д	Н/Д	24406	24422	AAAAGCTAACAGCCTAT	14	1138
741046	Н/Д	Н/Д	24631	24647	TTAAATTGATGAGATGT	49	1139
741047	Н/Д	Н/Д	24856	24872	GTATTCTTTGCATTAGT	67	1140
741048	Н/Д	Н/Д	25081	25097	TAAAAGTGTACATTATT	22	1141
741049	Н/Д	Н/Д	25306	25322	CTCAAGGCAAAGCTGTA	57	1142
741050	Н/Д	Н/Д	25531	25547	TGCCACTATAAGCAGTC	55	1143
741051	Н/Д	Н/Д	25756	25772	TTCAAGCCCATGCCCTC	21	1144
741052	Н/Д	Н/Д	25801	25817	ATCCAGTAGAGTGAGAG	37	1145
741053	Н/Д	Н/Д	25803	25819	TCATCCAGTAGAGTGAG	41	1146
741054	Н/Д	Н/Д	25804	25820	ATCATCCAGTAGAGTGA	31	315
741055	Н/Д	Н/Д	25807	25823	GACATCATCCAGTAGAG	55	1147
741056	Н/Д	Н/Д	25923	25939	TGAATACATTGTCTTAA	18	1148
741057	Н/Д	Н/Д	25925	25941	ATTGAATACATTGTCTT	41	1149
741058	Н/Д	Н/Д	25926	25942	AATTGAATACATTGTCT	50	392
741059	Н/Д	Н/Д	25927	25943	TAATTGAATACATTGTC	29	1150
741060	Н/Д	Н/Д	25929	25945	CATAATTGAATACATTG	25	1151
741061	Н/Д	Н/Д	25981	25997	TGAGTAGCTATGGTTTA	37	1152
741062	Н/Д	Н/Д	26202	26218	TCTTTGTGTTATACAAT	0	1153
741063	Н/Д	Н/Д	26204	26220	CCTCTTTGTGTTATACA	53	1154
741064	Н/Д	Н/Д	26205	26221	CCCTCTTTGTGTTATAC	42	469
741065	Н/Д	Н/Д	26206	26222	TCCCTCTTTGTGTTATA	20	1155
741066	Н/Д	Н/Д	26208	26224	TTCCCTCTTTGTGTTA	30	1156
741067	Н/Д	Н/Д	26431	26447	TACATACAATATTAAGG	0	1157
741068	Н/Д	Н/Д	26656	26672	AAAAGAATGGATTCTGA	34	1158
741069	Н/Д	Н/Д	26881	26897	AAGGAAAAACTCTGCCC	15	1159
741070	Н/Д	Н/Д	27106	27122	TCACCCCAAGGCATTTG	6	1160
741071	Н/Д	Н/Д	27331	27347	ACACCCTGATTCCCAAG	31	1161
741072	Н/Д	Н/Д	27410	27426	GTGTGAGCAAACATTCA	52	1162
741073	Н/Д	Н/Д	27416	27432	GTCACAGTGTGAGCAAA	72	1163

741074	Н/Д	Н/Д	27556	27572	GGGAAGTATTAGTGGAA	27	1164
741075	Н/Д	Н/Д	27782	27798	GCTGAAAATATGAAACA	32	1165
741076	Н/Д	Н/Д	28007	28023	ACTTCTAGCACTATTTT	9	1166
741077	Н/Д	Н/Д	28232	28248	TTGTGCATTTATTCCAC	78	1167
741078	Н/Д	Н/Д	28457	28473	GACTGTAATCTAGGACC	74	1168
741079	Н/Д	Н/Д	28682	28698	TGACTTTTGAATCAGTC	14	1169
741080	Н/Д	Н/Д	29010	29026	GAGCGATTCTCCTGGTT	61	1170
741081	Н/Д	Н/Д	29235	29251	CACAGTCCATAATATTG	34	1171
741082	Н/Д	Н/Д	29460	29476	TTTTTGTTAATAGTTCT	73	1172
741083	Н/Д	Н/Д	29685	29701	GCTTTCTCAGAGCCCAA	74	1173
741084	Н/Д	Н/Д	29912	29928	ATCTCTCTACCATGTGA	34	1174
741085	Н/Д	Н/Д	30137	30153	GTGGATAAAGTACATTA	16	1175
741086	Н/Д	Н/Д	30362	30378	AAATGGTATTCAGAGAT	42	1176

Таблица 25

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	55	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	84	591
741087	Н/Д	Н/Д	30587	30603	TTTTCTCCTAAAGCCTT	42	1177
741088	Н/Д	Н/Д	31037	31053	CAGATTTCCAGCACACT	30	1178
741089	Н/Д	Н/Д	31262	31278	CCTTCTTAGTGGTAAGA	0	1179
741090	Н/Д	Н/Д	31487	31503	AATTACAGTGTAGGTAA	18	1180
741091	Н/Д	Н/Д	31712	31728	ATAAGAGGTCCTGGAT	25	1181
741092	Н/Д	Н/Д	31937	31953	AAGGAAACAGTCTACAT	14	1182
741093	Н/Д	Н/Д	32162	32178	CTATCATGATAAGTATA	10	1183
741094	Н/Д	Н/Д	32387	32403	TGTGGTTCTGCCCATCT	54	1184
741095	Н/Д	Н/Д	32624	32640	GCCTAAACATTTTACTT	5	1185
741096	Н/Д	Н/Д	32858	32874	GAAGTTTCTGAAGAAAT	40	1186
741097	Н/Д	Н/Д	33083	33099	TTTTCAGTAGATTTGAC	24	1187
741098	Н/Д	Н/Д	33308	33324	GCTATGACCCTCAAGCC	11	1188
741099	Н/Д	Н/Д	33533	33549	AATAGAGCAAAATTTTCG	35	1189
741100	Н/Д	Н/Д	33762	33778	ATAATCAAACAAAAGGG	16	1190
741101	Н/Д	Н/Д	33987	34003	AAAGTTCATGCTGTGT	69	1191
741102	Н/Д	Н/Д	34212	34228	GAAATGGGCATGTAAAC	10	1192

741103	Н/Д	Н/Д	34443	34459	CAAAATACAATGTTCAA	15	1193
741104	Н/Д	Н/Д	34668	34684	ATTCTTCTATCCTAGAA	5	1194
741105	Н/Д	Н/Д	34893	34909	ATTATCATGGTTGCCCA	38	1195
741106	Н/Д	Н/Д	35118	35134	ATGAGATCTTTTTGCAT	39	1196
741107	Н/Д	Н/Д	35343	35359	AAGCAAGTTGTCCATGG	47	1197
741108	Н/Д	Н/Д	35568	35584	TGTTGGAGTTTACAATT	20	1198
741109	Н/Д	Н/Д	35793	35809	CTCACTAGCCCTGTGAC	0	1199
741110	Н/Д	Н/Д	36018	36034	TCTCTTTCATGGGTATT	57	1200
741111	Н/Д	Н/Д	36252	36268	GTCATTTTAATAAGTGT	65	1201
741112	Н/Д	Н/Д	36484	36500	CAATTAAATAAACCTCT	10	1202
741113	Н/Д	Н/Д	36790	36806	TATGGTGATATGGTTAG	53	1203
741114	Н/Д	Н/Д	37018	37034	CCATGTGTTTTTGTGGC	33	1204
741115	Н/Д	Н/Д	37243	37259	CAAAGGTATAAGGTCAT	49	1205
741116	Н/Д	Н/Д	37468	37484	AGCTTGTATTTTTGAAA	24	1206
741117	Н/Д	Н/Д	37788	37804	CGCATCTGTCTTTCTTT	25	1207
741118	Н/Д	Н/Д	38013	38029	TAGGACAGGTGAAATAA	12	1208
741119	Н/Д	Н/Д	38238	38254	AGTTATTAGAATAACAC	0	1209
741120	Н/Д	Н/Д	38464	38480	AATAAAAATGTCTTAATC	0	1210
741121	Н/Д	Н/Д	38691	38707	ACTCAAAAAAGAAGAAT	0	1211
741122	Н/Д	Н/Д	38916	38932	GTTTTCTCTGTATTGGC	87	1212
741123	Н/Д	Н/Д	39141	39157	TGGCCTAGTGGTTATAA	0	1213
741124	Н/Д	Н/Д	39366	39382	CACAAAGAGGAAACAGG	27	1214
741125	Н/Д	Н/Д	39591	39607	ACATTTTTTAACTGGAT	76	1215
741126	Н/Д	Н/Д	39816	39832	AGGCTAAATTTTAATAA	0	1216
741127	Н/Д	Н/Д	40041	40057	TAGCCTTTCATAGTACG	38	1217
741128	Н/Д	Н/Д	40266	40282	AAGAGGAAAAGCTTGGA	0	1218
741129	Н/Д	Н/Д	40491	40507	AAAAATTCTGGTGCCAA	57	1219
741130	Н/Д	Н/Д	40716	40732	AAGCTAAACTACCGCTG	2	1220
741131	Н/Д	Н/Д	40941	40957	GAATTTCTGCGATGCTC	44	1221
741132	Н/Д	Н/Д	41130	41146	AGATTCCAGCAGAGATT	20	1222
741133	Н/Д	Н/Д	41132	41148	ACAGATTCCAGCAGAGA	44	1223
741134	Н/Д	Н/Д	41133	41149	AACAGATTCCAGCAGAG	40	90
741135	Н/Д	Н/Д	41134	41150	GAACAGATTCCAGCAGA	24	1224
741136	Н/Д	Н/Д	41136	41152	GTGAACAGATTCCAGCA	34	1225
741137	Н/Д	Н/Д	41166	41182	ATCTGTAAGAAGTTTAG	10	1226
741138	Н/Д	Н/Д	41391	41407	TGAGAAATTTTATGGGT	47	1227
741139	Н/Д	Н/Д	41620	41636	TCATTCAAAACCATCCT	21	1228
741140	Н/Д	Н/Д	41845	41861	GATCACACTGCTTATAG	16	1229
741141	Н/Д	Н/Д	42070	42086	CAAGTTGATGGCATATA	34	1230

741142	Н/Д	Н/Д	42295	42311	GTGTACCAACCTCAAGT	34	1231
741143	Н/Д	Н/Д	42532	42548	TAAGTAAATACCTAGGG	20	1232
741144	Н/Д	Н/Д	42757	42773	GATTTGTGCCTGGCATC	38	1233
741145	Н/Д	Н/Д	42835	42851	TGCCTCTACCTCCAGCA	39	1234
741146	Н/Д	Н/Д	42837	42853	GATGCCTCTACCTCCAG	42	1235
741147	Н/Д	Н/Д	42838	42854	TGATGCCTCTACCTCCA	40	166
741148	Н/Д	Н/Д	42839	42855	CTGATGCCTCTACCTCC	33	1236
741149	Н/Д	Н/Д	42982	42998	TATCACAACCTACATTGT	0	1237
741150	Н/Д	Н/Д	43208	43224	GGCCTCCTGCTGCAGCA	0	1238
741151	Н/Д	Н/Д	43440	43456	GCACTCATTTTAAATGT	20	1239
741152	Н/Д	Н/Д	43665	43681	TGGTAACTTAGGACAAG	44	1240
741153	Н/Д	Н/Д	43818	43834	TTCTCTGGACCTCTTAA	6	1241
741154	Н/Д	Н/Д	43820	43836	ACTTCTCTGGACCTCTT	41	1242
741155	Н/Д	Н/Д	43821	43837	TACTTCTCTGGACCTCT	49	242
741156	Н/Д	Н/Д	43822	43838	TTACTTCTCTGGACCTC	44	1243
741157	Н/Д	Н/Д	43890	43906	TCAATACAACCTTAATTC	0	1244
741158	Н/Д	Н/Д	44376	44392	TTGGGCTGGAAGCAGTG	9	1245
741159	Н/Д	Н/Д	44601	44617	AAGATATGCAGAGGGTT	49	1246
741160	Н/Д	Н/Д	44828	44844	TGGTCTAACTGTGTTGC	40	1247
741161	Н/Д	Н/Д	45053	45069	GTTTATGGACTTTTAA	29	1248
741162	Н/Д	Н/Д	45278	45294	TTTTGTACTTTATGGAA	40	1249
741163	Н/Д	Н/Д	45503	45519	ACTTCTCCTTCAATTAA	11	1250

Таблица 26

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

5

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	64	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	82	591
741164	Н/Д	Н/Д	45728	45744	GTCAAAATATTCTTACT	30	1564
741165	Н/Д	Н/Д	45953	45969	CACATAAAATTAAAGCT	2	1565
741166	Н/Д	Н/Д	46157	46173	TCCATGAAGCCAAGTAA	38	1566
741167	Н/Д	Н/Д	46159	46175	TTTCCATGAAGCCAAGT	74	1567
741168	Н/Д	Н/Д	53645	53661	ATTTCCATGAAGCCAAG	67	317

	Н/Д	Н/Д	46160	46176			
741169	Н/Д	Н/Д	46161	46177	GATTTCCATGAAGCCAA	84	1568
741170	Н/Д	Н/Д	46163	46179	GAGATTTCCATGAAGCC	87	1569
741171	Н/Д	Н/Д	46178	46194	GGAATTGGAGTGAGAGA	29	1570
741172	Н/Д	Н/Д	46403	46419	ATCCCTACATACTCACA	20	1571
741173	Н/Д	Н/Д	46628	46644	TTCTACCACCCACAGCT	0	1572
741174	Н/Д	Н/Д	46880	46896	GAAAACATTGTATTATT	39	1573
741175	Н/Д	Н/Д	47105	47121	CCTTAAAATGATGCCTG	43	1574
741176	Н/Д	Н/Д	47330	47346	CTAAAGTTAAGGTGTCTG	25	1575
741177	Н/Д	Н/Д	47557	47573	GCATGAATTACTTTACG	40	1576
741178	Н/Д	Н/Д	47952	47968	GGTTGTTCAAGTGATTC	58	1577
741179	Н/Д	Н/Д	48177	48193	GATCTTTTCATCATGCC	75	1578
741180	Н/Д	Н/Д	48225	48241	GGTCATGACTCTGACAC	14	1579
741181	Н/Д	Н/Д	48227	48243	CTGGTCATGACTCTGAC	34	1580
741182	Н/Д	Н/Д	48228	48244	CCTGGTCATGACTCTGA	39	394
741183	Н/Д	Н/Д	48229	48245	CCCTGGTCATGACTCTG	46	1581
741184	Н/Д	Н/Д	48231	48247	TCCCCTGGTCATGACTC	35	1582
741185	Н/Д	Н/Д	48402	48418	AGGGCCATCCTGTTCAA	9	1583
741186	Н/Д	Н/Д	48648	48664	AGAATACTTATTTTTTG	14	1584
741187	Н/Д	Н/Д	48713	48729	ATTTTGGATGCTTCTGA	56	1585
741188	Н/Д	Н/Д	48715	48731	GTATTTTGGATGCTTCT	70	1586
741189	Н/Д	Н/Д	48716	48732	TGTATTTTGGATGCTTC	80	471
741190	Н/Д	Н/Д	48717	48733	TTGTATTTTGGATGCTT	78	1587
741191	Н/Д	Н/Д	48719	48735	GTTTGTATTTTGGATGC	69	1588
741192	Н/Д	Н/Д	48873	48889	TTTAAAGATGGATATTG	0	1589
741193	Н/Д	Н/Д	49111	49127	TAAGGTCCCTCCCTCAA	0	1590
741194	Н/Д	Н/Д	49373	49389	TTACCTGGCTACCTTTT	31	1591
741195	Н/Д	Н/Д	49480	49496	TGAAATTTTCCAGCTAT	60	1592
741196	Н/Д	Н/Д	80992	81008	TTGAAATTTTCCAGCTA	37	167
	Н/Д	Н/Д	49481	49497			
741197	Н/Д	Н/Д	49482	49498	ATTGAAATTTTCCAGCT	60	1593
741198	Н/Д	Н/Д	49484	49500	TGATTGAAATTTTCCAG	33	1594
741199	Н/Д	Н/Д	49598	49614	TGGGAATCACCTCCCCT	14	1595
741200	Н/Д	Н/Д	49825	49841	CATTGAATTAATTTGTT	30	1596
741201	Н/Д	Н/Д	50050	50066	CACCATTTTATAGCATG	64	1597
741202	Н/Д	Н/Д	50275	50291	TGGAAAGAGGTATGAGT	0	1598
741203	Н/Д	Н/Д	50500	50516	ATTAAAATGAGAGGTCC	18	1599
741204	Н/Д	Н/Д	50725	50741	TTCCACCACACAAGTTA	43	1600
741205	Н/Д	Н/Д	50920	50936	TTCATCAATATCTGCAA	66	1601

741206	Н/Д	Н/Д	50921	50937	TTTCATCAATATCTGCA	85	243
741207	Н/Д	Н/Д	50922	50938	TTTTCATCAATATCTGC	86	1602
741208	Н/Д	Н/Д	50924	50940	GGTTTTTCATCAATATCT	76	1603
741209	Н/Д	Н/Д	50950	50966	CTTTGATGAATTAAGAG	22	1604
741210	Н/Д	Н/Д	51175	51191	AGGTATAAGATTCCTGC	31	1605
741211	Н/Д	Н/Д	51412	51428	ACAAGGCCTTACTTACG	9	1606
741212	Н/Д	Н/Д	51637	51653	CTGCCCAACTTACAATT	9	1607
741213	Н/Д	Н/Д	51868	51884	CATGGCAAGAACAAGGG	27	1608
741214	Н/Д	Н/Д	52093	52109	TATTATGTGCTTATTGG	56	1609
741215	Н/Д	Н/Д	52318	52334	CCTAACACATGGATGTA	5	1610
741216	Н/Д	Н/Д	52417	52433	CAAATGTATAGAGAAGT	15	1611
741217	Н/Д	Н/Д	52419	52435	ATCAAATGTATAGAGAA	41	1612
741218	Н/Д	Н/Д	52420	52436	GATCAAATGTATAGAGA	36	395
741219	Н/Д	Н/Д	52421	52437	AGATCAAATGTATAGAG	31	1613
741220	Н/Д	Н/Д	52423	52439	ACAGATCAAATGTATAG	55	1614
741221	Н/Д	Н/Д	52543	52559	CTCTACTGTGTTTGAGC	14	1615
741222	Н/Д	Н/Д	52768	52784	CTATATACTACAATTTT	7	1616
741223	Н/Д	Н/Д	52993	53009	TGAGCTCACTGACAGAA	13	1617
741224	Н/Д	Н/Д	53239	53255	CAAGTATAAATATGTTT	10	1618
741225	Н/Д	Н/Д	53464	53480	CCAAGGAGCATTTGGAT	7	1619
741226	Н/Д	Н/Д	53642	53658	TCCATGAAGCCAAGATC	52	1620
741227	Н/Д	Н/Д	53644	53660	TTTCCATGAAGCCAAGA	65	1621
741228	Н/Д	Н/Д	53646	53662	TATTTCCATGAAGCCAA	79	1622
741229	Н/Д	Н/Д	53648	53664	ATTATTTCCATGAAGCC	81	1623
741230	Н/Д	Н/Д	53689	53705	ATCCATAAATGCTTTGT	68	1624
741231	Н/Д	Н/Д	53914	53930	TATCTTCATCATAGCTC	60	1625
741232	Н/Д	Н/Д	54139	54155	AGACCACACTCCAACТА	20	1626
741233	Н/Д	Н/Д	54364	54380	ATGTAAGGATGATCATT	32	1627
741234	Н/Д	Н/Д	54589	54605	TGACTTTATATGCATTT	54	1628
741235	Н/Д	Н/Д	54814	54830	CATATATACTTACTTAC	2	1629
741236	Н/Д	Н/Д	55039	55055	ATATGTTTGATCGAAAG	20	1630
741237	Н/Д	Н/Д	55269	55285	CAGATGGTTTTTCTTT	31	1631
741238	Н/Д	Н/Д	55494	55510	ACAAAAGGGATTGTTCT	8	1632
741239	Н/Д	Н/Д	55719	55735	ACTTGACTATAACACTT	40	1633
741240	Н/Д	Н/Д	56172	56188	ATAGAAAACAGATGAAG	2	1634

Таблица 27

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сEt-гэлмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	57	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	87	591
741241	Н/Д	Н/Д	56397	56413	AAAATTTTTGCACACTT	46	1251
741242	Н/Д	Н/Д	56622	56638	GCCAAATCAATGGATGA	33	1252
741243	Н/Д	Н/Д	56847	56863	AGTGACCAAGAGAATGA	4	1253
741244	Н/Д	Н/Д	57072	57088	TTTTAAAACACTGGCCT	0	1254
741245	Н/Д	Н/Д	57297	57313	TAGGATTAAACAGTCCA	0	1255
741246	Н/Д	Н/Д	57522	57538	TTATCTGTTGCTATGTG	51	1256
741247	Н/Д	Н/Д	57747	57763	AAGAAGGAGAATAGCAG	14	1257
741248	Н/Д	Н/Д	57981	57997	CGGGCAAACATGTTTTG	8	1258
741249	Н/Д	Н/Д	58206	58222	ATGACCTACATGCTAAA	11	1259
741250	Н/Д	Н/Д	58431	58447	AGAAGCAAAATGTCAGT	40	1260
741251	Н/Д	Н/Д	58656	58672	CCTAACAGCTTTACTTT	0	1261
741252	Н/Д	Н/Д	58881	58897	CTTTCACACATCTCTAA	0	1262
741253	Н/Д	Н/Д	58991	59007	TTTCATTAATCTGTGAA	14	1263
741254	Н/Д	Н/Д	58992	59008	ATTTTCATTAATCTGTGA	20	169
741255	Н/Д	Н/Д	58993	59009	TATTTTCATTAATCTGTG	39	1264
741256	Н/Д	Н/Д	58995	59011	TATATTTTCATTAATCTG	27	1265
741257	Н/Д	Н/Д	59106	59122	CCTTACACAAAATATAA	0	1266
741258	Н/Д	Н/Д	59354	59370	ACACCAATATATTATTT	13	1267
741259	Н/Д	Н/Д	59594	59610	TAAAGGATGCAAAGGCA	0	1268
741260	Н/Д	Н/Д	59948	59964	TTCCAGCGATCCCACTC	21	1269
741261	Н/Д	Н/Д	60173	60189	CTCAACATCTTTAATGA	6	1270
741262	Н/Д	Н/Д	60421	60437	GGGACCTAAAACTATAA	0	1271
741263	Н/Д	Н/Д	60758	60774	AGCAGAATAGAAAATCC	14	1272
741264	Н/Д	Н/Д	60983	60999	TTCAATGCGACTCCCAT	23	1273
741265	Н/Д	Н/Д	61216	61232	CAACAAAACCTGAGAATC	0	1274
741266	Н/Д	Н/Д	61474	61490	AATGCCTGCTTTACCA	26	1275
741267	Н/Д	Н/Д	61699	61715	TATAAGCAGGAGTAAAA	2	1276
741268	Н/Д	Н/Д	61969	61985	GTTCCAAAAGATAGAGA	11	1277
741269	Н/Д	Н/Д	62200	62216	CGTACACAAACTAGAAA	1	1278
741270	Н/Д	Н/Д	62492	62508	TACTGTTGCATTCCAGC	6	1279
741271	Н/Д	Н/Д	62729	62745	TCTTAGTGTGGTGGCTC	15	1280
741272	Н/Д	Н/Д	62955	62971	TCAACAATAATAATGAC	0	1281
741273	Н/Д	Н/Д	63197	63213	CCTTTTCATCAACACAT	12	1282

741274	Н/Д	Н/Д	63422	63438	TATGCATCTAACACTTG	8	1283
741275	Н/Д	Н/Д	63666	63682	CCATCAACCAAGTATCT	0	1284
741276	Н/Д	Н/Д	63891	63907	CTTGAAACAGTAACTTG	0	1285
741277	Н/Д	Н/Д	64116	64132	AACATAGCAGATTAATA	12	1286
741278	Н/Д	Н/Д	64349	64365	TCATGTTATATAGTGGG	73	1287
741279	Н/Д	Н/Д	64574	64590	TGTAACCTAATGTAAAT	0	1288
741280	Н/Д	Н/Д	64799	64815	ACAAGTATCTGTACTCA	59	1289
741281	Н/Д	Н/Д	65024	65040	GTCTCTGTTAATGTTGG	26	1290
741282	Н/Д	Н/Д	65249	65265	GAACCAGCCTGACTTAA	21	1291
741283	Н/Д	Н/Д	65474	65490	TTGTATGGGTTACATAA	3	1292
741284	Н/Д	Н/Д	65801	65817	CAATTAAATGCAATTCC	0	1293
741285	Н/Д	Н/Д	66026	66042	TGACAGAAGTGTGCATA	14	1294
741286	Н/Д	Н/Д	66251	66267	CAACACATCCACATTGC	8	1295
741287	Н/Д	Н/Д	66476	66492	TTCACACCTCTCTCCCT	0	1296
741288	Н/Д	Н/Д	66701	66717	TGCTGGTCTAAGATGCA	24	1297
741289	Н/Д	Н/Д	66926	66942	ATGTGTTTTGAGGAAAA	13	1298
741290	Н/Д	Н/Д	67151	67167	CAGAAGTAAATGTGGAC	24	1299
741291	Н/Д	Н/Д	67376	67392	TGATTCTTTGGATTCAT	27	1300
741292	Н/Д	Н/Д	67876	67892	CATTCTTGTTTTTATTC	37	1301
741293	Н/Д	Н/Д	68101	68117	AATAGTGTCCCAGTGTA	40	1302
741294	Н/Д	Н/Д	68326	68342	TGAAAGCTGTTCAAGTTA	12	1303
741295	Н/Д	Н/Д	68551	68567	CCCACATATACTACTTG	32	1304
741296	Н/Д	Н/Д	68776	68792	AGAATTTTCAGGAAGTTA	33	1305
741297	Н/Д	Н/Д	68798	68814	CAAAGTAAGAGGAGATT	13	1306
741298	Н/Д	Н/Д	68800	68816	GCCAAAGTAAGAGGAGA	37	1307
741299	Н/Д	Н/Д	68801	68817	TGCCAAAGTAAGAGGAG	11	397
741300	Н/Д	Н/Д	68804	68820	CAGTGCCAAAGTAAGAG	0	1308
741301	Н/Д	Н/Д	69001	69017	TGAATCCATTTGTCCAG	52	1309
741302	Н/Д	Н/Д	69227	69243	CTCTAAAATACAAATGT	13	1310
741303	Н/Д	Н/Д	69452	69468	GAACAAAGGAATAAGTA	0	1311
741304	Н/Д	Н/Д	69677	69693	CTAGATGTAGATATCAT	13	1312
741305	Н/Д	Н/Д	69902	69918	AAGGGAATAAATTGTAG	28	1313
741306	Н/Д	Н/Д	70127	70143	CAACAGACCCTTTCAAT	3	1314
741307	Н/Д	Н/Д	70352	70368	GTCTTCCCACTGCCTAC	7	1315
741308	Н/Д	Н/Д	70577	70593	TTTAGATATACCTCCAA	37	1316
741309	Н/Д	Н/Д	70880	70896	GCTTCAGTTTCTTGAGT	18	1317
741310	Н/Д	Н/Д	71105	71121	CTGGTCTTTCTCACAAT	8	1318
741311	Н/Д	Н/Д	71375	71391	ATCATTCTTAACAGAAA	15	1319
741312	Н/Д	Н/Д	71600	71616	GCTCTTGCTGTGCAGCC	11	1320

741313	Н/Д	Н/Д	71844	71860	ATTTAAAGCAGCAGTCC	4	1321
741314	Н/Д	Н/Д	72076	72092	AGGTAATTCTAATTTTA	17	1322
741315	Н/Д	Н/Д	72301	72317	GGCAAATGACAGGGTCT	69	1323
741316	Н/Д	Н/Д	72632	72648	TCTCAACTGCCTGAGTA	0	1324
741317	Н/Д	Н/Д	72857	72873	CATGTCAGCTTTTGTAGT	19	1325

Таблица 28

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 4-9-4 МОЕ- и сЕт-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	57	33
740432	270	286	4721	4737	AGTCCTTTCATGAATAC	85	591
741318	Н/Д	Н/Д	73090	73106	ATACTCAGATATTTAAA	0	1326
741319	Н/Д	Н/Д	73188	73204	ACTTTCTGTGTGGTATG	42	1327
741320	Н/Д	Н/Д	73190	73206	AGACTTTCTGTGTGGTA	59	1328
741321	Н/Д	Н/Д	73191	73207	CAGACTTTCTGTGTGGT	83	170
741322	Н/Д	Н/Д	73192	73208	ACAGACTTTCTGTGTGG	37	1329
741323	Н/Д	Н/Д	73194	73210	AGACAGACTTTCTGTGT	0	1330
741324	Н/Д	Н/Д	73315	73331	GTTGAGAATTTTTCATT	14	1331
741325	Н/Д	Н/Д	73540	73556	AGTTATGGAGCATCTTT	46	1332
741326	Н/Д	Н/Д	73765	73781	GACTGAGTTTTTTTATTC	16	1333
741327	Н/Д	Н/Д	73990	74006	TCCTGAATTAAAAATTT	0	1334
741328	Н/Д	Н/Д	74215	74231	GCTAAGCACAAACAATT	15	1335
741329	Н/Д	Н/Д	74292	74308	GAACTCTGTAGTCAGAA	58	1336
741330	Н/Д	Н/Д	74294	74310	TAGAACTCTGTAGTCAG	63	1337
741331	Н/Д	Н/Д	74295	74311	ATAGAACTCTGTAGTCA	42	398
741332	Н/Д	Н/Д	74296	74312	AATAGAACTCTGTAGTC	42	1338
741333	Н/Д	Н/Д	74298	74314	TGAATAGAACTCTGTAG	25	1339
741334	Н/Д	Н/Д	74440	74456	ACACAGAGCACTTCTTA	15	1340
741335	Н/Д	Н/Д	74665	74681	GGAGTTACAGAGTTGCC	64	1341
741336	Н/Д	Н/Д	74890	74906	TATCAGTCTATTAAGAA	11	1342
741337	Н/Д	Н/Д	75115	75131	AAGTTTCTCAGAGCCTG	24	1343
741338	Н/Д	Н/Д	75340	75356	AATACAGAAGTCTATTC	0	1344
741339	Н/Д	Н/Д	75573	75589	CATTGAATAAAAATTTG	0	1345
741340	Н/Д	Н/Д	75945	75961	CAGGTATAAAATTTTTT	2	1346
741341	Н/Д	Н/Д	76170	76186	GGTGTTAATCACTTGAA	18	1347
741342	Н/Д	Н/Д	76398	76414	TCTTGAAGCTAGTTGGG	39	1348

741343	Н/Д	Н/Д	76623	76639	AGGGCAACTAACCAACA	20	1349
741344	Н/Д	Н/Д	76848	76864	GTGGATACTTAGTATCA	13	1350
741345	Н/Д	Н/Д	77073	77089	CTCTCTCAGTTGTAGGT	19	1351
741346	Н/Д	Н/Д	77298	77314	AAAGTATGCTGTGTTCT	46	1352
741347	Н/Д	Н/Д	77523	77539	GTACCCGGCACTTTTCC	15	1353
741348	Н/Д	Н/Д	77663	77679	TCTAGAAAAGCTCTCTT	0	1354
741349	Н/Д	Н/Д	77665	77681	ACTCTAGAAAAGCTCTC	13	1355
741350	Н/Д	Н/Д	77666	77682	GACTCTAGAAAAGCTCT	36	247
741351	Н/Д	Н/Д	77667	77683	AGACTCTAGAAAAGCTC	26	1356
741352	Н/Д	Н/Д	77748	77764	TGGCACCCAGGAGTAAG	8	1357
741353	Н/Д	Н/Д	77973	77989	CATACACAAAATCCCCT	28	1358
741354	Н/Д	Н/Д	78198	78214	CACATGAAGCCAGGGAC	19	1359
741355	Н/Д	Н/Д	78423	78439	GCAGGCCCTAAACTGTG	5	1360
741356	Н/Д	Н/Д	78648	78664	AAATTTATCTATCATGC	30	1361
741357	Н/Д	Н/Д	78873	78889	GCTAAACACTTTATCAA	22	1362
741358	Н/Д	Н/Д	79098	79114	ACTTCATTCTTTCTGTT	30	1363
741359	Н/Д	Н/Д	79323	79339	CAATTAAAAGATTACTT	0	1364
741360	Н/Д	Н/Д	79548	79564	ACATTGTACAGTTAATT	9	1365
741361	Н/Д	Н/Д	79773	79789	TACAAACCTTACTATGC	9	1366
741362	Н/Д	Н/Д	79998	80014	AACAGACTTAAACAAAC	40	1367
741363	Н/Д	Н/Д	80223	80239	CTCAGACATCATGTTTT	52	1368
741364	Н/Д	Н/Д	80448	80464	AGGCACTCACAAACATT	33	1369
741365	Н/Д	Н/Д	80673	80689	TCTCGCATCCTAAATGT	0	1370
741366	Н/Д	Н/Д	80898	80914	TTCATATTTTATGTTAC	23	1371
741367	Н/Д	Н/Д	80991	81007	TGAAATTTTCCAGCTAA	52	1372
741368	Н/Д	Н/Д	80993	81009	CTTGAAATTTTCCAGCT	72	1373
741369	Н/Д	Н/Д	80995	81011	ATCTTGAAATTTTCCAG	33	1374
741370	Н/Д	Н/Д	81123	81139	CTATAATTACATTCCCTA	9	1375
741371	Н/Д	Н/Д	81348	81364	GCATGAACCTAGATATG	4	1376
741372	Н/Д	Н/Д	81472	81488	GCTGTTTGAAGTGACAA	21	1377
741373	Н/Д	Н/Д	81474	81490	GAGCTGTTTGAAGTGAC	54	1378
741374	Н/Д	Н/Д	81475	81491	AGAGCTGTTTGAAGTGA	52	249
741375	Н/Д	Н/Д	81476	81492	GAGAGCTGTTTGAAGTG	22	1379
741376	Н/Д	Н/Д	81478	81494	TGGAGAGCTGTTTGAAG	12	1380
741377	Н/Д	Н/Д	81575	81591	CTGCCACTATTCACAAT	27	1381
741378	Н/Д	Н/Д	81800	81816	TTATTGCATTAATGGAA	76	1382
741379	Н/Д	Н/Д	82107	82123	ATGGTGTTAGCTAGGAT	84	1383
741380	Н/Д	Н/Д	82332	82348	GTCTTTTTACATTATAA	31	1384
741381	Н/Д	Н/Д	82557	82573	ATAACCACTATTCAATG	2	1385

741382	Н/Д	Н/Д	82783	82799	AAAAATCACATTTGGCA	48	1386
741383	Н/Д	Н/Д	83008	83024	TTCTTTCACCTTATGAG	21	1387
741384	Н/Д	Н/Д	83233	83249	ATATATGTGTCAGTTCT	22	1388
741385	Н/Д	Н/Д	83458	83474	GTGTCACTTTTTAAGGT	18	1389
741386	Н/Д	Н/Д	83528	83544	AGAACAATGTCATCTTT	43	1390
741387	Н/Д	Н/Д	83530	83546	AAAGAACAATGTCATCT	42	1391
741388	Н/Д	Н/Д	83531	83547	GAAAGAACAATGTCATC	25	98
741389	Н/Д	Н/Д	83532	83548	GGAAAGAACAATGTCAT	27	1392
741390	Н/Д	Н/Д	83534	83550	CAGGAAAGAACAATGTC	47	1393
741391	Н/Д	Н/Д	83683	83699	CACAGGTATACACACTT	42	1394
741392	Н/Д	Н/Д	83908	83924	GTACAAAATCTGCATAT	3	1395
741393	Н/Д	Н/Д	84133	84149	ATAGGTATTTTATGCAT	58	1396
741394	Н/Д	Н/Д	84616	84632	CAAATTATGCATTTGTT	0	1397

Пример 5. Влияние 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на SNCA человека *in vitro*, однократная доза

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте SNCA человека, были разработаны и протестированы в отношении их влияния на мРНК SNCA *in vitro*. Модифицированные олигонуклеотиды были протестированы в серии экспериментов, в которых были сходные условия культивирования.

Культивируемые клетки SH-SY5Y с плотностью 20000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с концентрацией 4000 нМ модифицированного олигонуклеотида или без модифицированного олигонуклеотида для необработанных контролей. Примерно через 24 часа РНК выделяли из клеток и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени с использованием набора зондов и праймеров человека RTS2621, как описано в Примере 1. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, как измерено с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах 29-44 представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 20 азотистых оснований, причем сегмент «центральный гэп» содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами «крыло» как на 5'-конце, так и на 3'-конце, каждый из которых содержит пять 2'-МОЕ нуклеозидов. Сахарный мотив для гэпмеров (5'-3'): eeeedddddddeee; где «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар, а «e» представляет 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5-метилцитозины. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и фосфоротионатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (5'-3'): soooossssssooss; где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой фосфоротионатную межнуклеозидную связь. «Старт-сайт» обозначает крайний 5' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. «Стоп-сайт» обозначает крайний 3' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенных ниже Таблицах, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты SNCA человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100 % комплементарностью. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, уменьшали количество мРНК SNCA человека.

Таблица 29

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
693413	19	38	4687	4706	AATTCCTTTACACCACACTG	53	28
693416	39	58	4707	4726	GAATACATCCATGGCTAATG	38	29
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	72	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	64	402
762833	233	252	Н/Д	Н/Д	TCCTTTACACCACACTGTCG	50	1635
762834	234	253	Н/Д	Н/Д	TTCCTTTACACCACACTGTC	49	1636
762835	235	254	Н/Д	Н/Д	ATTCCTTTACACCACACTGT	39	1637
762836	237	256	4688	4707	GAATTCCTTTACACCACACT	50	1638
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	45	1639
762838	239	258	4690	4709	ATGAATTCCTTTACACCACA	47	1640
762839	240	259	4691	4710	AATGAATTCCTTTACACCAC	51	1641
762840	241	260	4692	4711	TAATGAATTCCTTTACACCA	41	1642
762841	242	261	4693	4712	CTAATGAATTCCTTTACACC	44	1643
762842	243	262	4694	4713	GCTAATGAATTCCTTTACAC	51	1644
762843	244	263	4695	4714	GGCTAATGAATTCCTTTACA	50	1645
762844	252	271	4703	4722	ACATCCATGGCTAATGAATT	45	1646
762845	253	272	4704	4723	TACATCCATGGCTAATGAAT	32	1647
762846	254	273	4705	4724	ATACATCCATGGCTAATGAA	34	1648
762847	255	274	4706	4725	AATACATCCATGGCTAATGA	32	1649
762848	257	276	4708	4727	TGAATACATCCATGGCTAAT	47	1650
762849	258	277	4709	4728	ATGAATACATCCATGGCTAA	43	1651
762850	259	278	4710	4729	CATGAATACATCCATGGCTA	41	1652
762851	260	279	4711	4730	TCATGAATACATCCATGGCT	61	1653
762852	261	280	4712	4731	TTCATGAATACATCCATGGC	48	1654
762853	262	281	4713	4732	TTTCATGAATACATCCATGG	42	1655
762854	263	282	4714	4733	CTTTCATGAATACATCCATG	56	1656

762855	265	284	4716	4735	TCCTTTTCATGAATACATCCA	61	1657
762856	49	68	4717	4736	GTCCTTTTCATGAATACATCC	52	1658
762857	267	286	4718	4737	AGTCCTTTTCATGAATACATC	38	1659
762858	268	287	4719	4738	AAGTCCTTTTCATGAATACAT	60	1660
762859	269	288	4720	4739	AAAGTCCTTTTCATGAATACA	51	1661
762860	270	289	4721	4740	GAAAGTCCTTTTCATGAATAC	55	1662
762861	271	290	4722	4741	TGAAAGTCCTTTTCATGAATA	44	1663
762862	272	291	4723	4742	TTGAAAGTCCTTTTCATGAAT	34	1664
762863	56	75	4724	4743	TTTGAAAGTCCTTTTCATGAA	28	1665
762864	432	451	17999	18018	ACTTGCTCTTTGGTCTTCTC	36	1666
762865	433	452	18000	18019	CACCTTGCTCTTTGGTCTTCT	36	1667
762866	434	453	18001	18020	TCACTTGCTCTTTGGTCTTC	40	1668
762867	435	454	18002	18021	GTCACCTTGCTCTTTGGTCTT	50	1669
762868	436	455	18003	18022	TGTCACTTGCTCTTTGGTCT	45	1670
762869	437	456	18004	18023	TTGTCACTTGCTCTTTGGTC	36	1671
762870	438	457	18005	18024	TTTGTCACTTGCTCTTTGGT	28	1672
762871	439	458	18006	18025	ATTTGTCACTTGCTCTTTGG	34	1673
762872	440	459	18007	18026	CATTTGTCACTTGCTCTTTG	41	1674
762873	441	460	18008	18027	ACATTTGTCACTTGCTCTTT	7	1675
762874	442	461	18009	18028	AACATTTGTCACTTGCTCTT	22	1676
762875	Н/Д	Н/Д	4681	4700	TTTACACCACACTGGAAAAC	13	1677
762876	Н/Д	Н/Д	4682	4701	CTTTACACCACACTGGAAAA	22	1678
762877	Н/Д	Н/Д	4683	4702	CCTTTACACCACACTGGAAA	44	1679
762878	Н/Д	Н/Д	4684	4703	TCCTTTACACCACACTGGAA	44	1680
762879	Н/Д	Н/Д	4685	4704	TTCCTTTACACCACACTGGA	45	1681
762880	Н/Д	Н/Д	4686	4705	ATTCCTTTACACCACACTGG	59	1682
762881	Н/Д	Н/Д	18150	18169	TATAAATGTAACACAAAACG	0	1683
762882	Н/Д	Н/Д	18255	18274	GTAGCACTTTTTCACAAGGG	67	1684
762883	Н/Д	Н/Д	18349	18368	CTTCTTCCAGAAATTGAAA	49	1685
762884	Н/Д	Н/Д	18442	18461	AAATTCCAAGACTTACAATT	28	1686
762885	Н/Д	Н/Д	18535	18554	AGAGATGATGTCACTATAAA	50	1687
762886	Н/Д	Н/Д	18628	18647	TCTCTGGTTGGTATGTATTT	62	1688
762887	Н/Д	Н/Д	18721	18740	TATCTTTGGTATAATCTTAT	41	1689
762888	Н/Д	Н/Д	18814	18833	TTATTTTGCTGTTGTAGTGG	35	1690
762889	Н/Д	Н/Д	18907	18926	GGCAGGCCTCCCCAAGAACG	35	1691
762890	Н/Д	Н/Д	19176	19195	GGCAAAGAAAGGAAAAAGAA	5	1692
762891	Н/Д	Н/Д	19269	19288	ATGGTGCCTACATTCTAGAA	69	1693
762892	Н/Д	Н/Д	19368	19387	CTTAATTTAATAAATGTTTG	7	1694
762893	Н/Д	Н/Д	19461	19480	TTGGATAGCTGAATAGCACT	58	1695

762894	Н/Д	Н/Д	19556	19575	TGAAGTGGAAACAACCCAGA	46	1696
762895	Н/Д	Н/Д	19627	19646	ATTTTTGTTCTGCCTTTTA	39	1697
762896	Н/Д	Н/Д	19628	19647	TATTTTTGTTCTGCCTTTT	49	1698
762897	Н/Д	Н/Д	19629	19648	ATATTTTTGTTCTGCCTTTT	34	1699
762898	Н/Д	Н/Д	19630	19649	GATATTTTTGTTCTGCCTTT	57	1700
762899	Н/Д	Н/Д	19631	19650	AGATATTTTTGTTCTGCCTT	60	1701
762900	Н/Д	Н/Д	19632	19651	CAGATATTTTTGTTCTGCCT	74	1702
762901	Н/Д	Н/Д	19633	19652	ACAGATATTTTTGTTCTGCC	70	1703
762902	Н/Д	Н/Д	19634	19653	CACAGATATTTTTGTTCTGC	48	1704
762903	Н/Д	Н/Д	19635	19654	TCACAGATATTTTTGTTCTG	58	1705
762904	Н/Д	Н/Д	19636	19655	ATCACAGATATTTTTGTTCT	55	1706
762905	Н/Д	Н/Д	19637	19656	TATCACAGATATTTTTGTTC	56	1707
762906	Н/Д	Н/Д	19649	19668	TAAATCTAAATATATCACAG	15	1708
762907	Н/Д	Н/Д	19742	19761	AACATTAGCTGAAGAACTTC	36	1709
762908	Н/Д	Н/Д	19835	19854	AACCAGGAATTAATATAATT	33	1710

Таблица 30

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

5

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	60	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	72	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	49	1639
762909	Н/Д	Н/Д	19928	19947	CTGATTAATTGCCTGTGTAC	48	1711
762910	Н/Д	Н/Д	20026	20045	ATTAAGCTCTTTGATGTGCG	65	1712
762911	Н/Д	Н/Д	20119	20138	TCTTGGACTACCACTTCCT	45	1713
762912	Н/Д	Н/Д	20212	20231	AAGGAAGGTAAGTTTTGAGG	0	1714
762913	Н/Д	Н/Д	20305	20324	AGACGGTACATGTTTCCCTG	47	1715
762914	Н/Д	Н/Д	20332	20351	TGTATGCCTTAAATGCAGGT	69	1716
762915	Н/Д	Н/Д	20398	20417	TGGGTGGAAAGCAAACCCAG	16	1717
762916	Н/Д	Н/Д	20491	20510	CTACCTATAAGGGAAATATC	20	1718
762917	Н/Д	Н/Д	20584	20603	TCACTCTCAGTCCAATGTTT	55	1719
762918	Н/Д	Н/Д	20677	20696	GAGCTTCCTCATTTTATGAG	41	1720
762919	Н/Д	Н/Д	20770	20789	ACCACAATTGCAGACATTTA	41	1721
762920	Н/Д	Н/Д	20871	20890	TCAAAGTTTAAAAAATGAAA	6	1722

762921	Н/Д	Н/Д	20964	20983	TCTTGAATGATGAATGAGTG	59	1723
762922	Н/Д	Н/Д	20979	20998	TGAGCAAACATTCTTTCTTG	59	1724
762923	Н/Д	Н/Д	20980	20999	GTGAGCAAACATTCTTTCTT	62	1725
762924	Н/Д	Н/Д	20981	21000	TGTGAGCAAACATTCTTTCT	74	1726
762925	Н/Д	Н/Д	20982	21001	GTGTGAGCAAACATTCTTTC	52	1727
762926	Н/Д	Н/Д	20983	21002	AGTGTGAGCAAACATTCTTT	75	1728
762927	Н/Д	Н/Д	20984	21003	CAGTGTGAGCAAACATTCTT	50	1729
762928	Н/Д	Н/Д	20985	21004	ACAGTGTGAGCAAACATTCT	57	1730
762929	Н/Д	Н/Д	20986	21005	CACAGTGTGAGCAAACATTC	63	1731
762929	Н/Д	Н/Д	27411	27430	CACAGTGTGAGCAAACATTC	63	1731
762930	Н/Д	Н/Д	20987	21006	GCACAGTGTGAGCAAACATT	75	1732
762931	Н/Д	Н/Д	20988	21007	GGCACAGTGTGAGCAAACAT	51	1733
762932	Н/Д	Н/Д	20989	21008	TGGCACAGTGTGAGCAAACA	72	1734
762933	Н/Д	Н/Д	20993	21012	TTTCTGGCACAGTGTGAGCA	43	1735
762934	Н/Д	Н/Д	20994	21013	GTTTCTGGCACAGTGTGAGC	59	1736
762935	Н/Д	Н/Д	20995	21014	AGTTTCTGGCACAGTGTGAG	53	1737
762936	Н/Д	Н/Д	20996	21015	AAGTTTCTGGCACAGTGTGA	44	1738
762937	Н/Д	Н/Д	20997	21016	CAAGTTTCTGGCACAGTGTG	50	1739
762938	Н/Д	Н/Д	20998	21017	CCAAGTTTCTGGCACAGTGT	42	1740
762939	Н/Д	Н/Д	20999	21018	TCCAAGTTTCTGGCACAGTG	51	1741
762940	Н/Д	Н/Д	21000	21019	CTCCAAGTTTCTGGCACAGT	40	1742
762941	Н/Д	Н/Д	21001	21020	CCTCCAAGTTTCTGGCACAG	51	1743
762942	Н/Д	Н/Д	21002	21021	TCCTCCAAGTTTCTGGCACA	57	1744
762943	Н/Д	Н/Д	21003	21022	TTCTCCAAGTTTCTGGCAC	32	1745
762944	Н/Д	Н/Д	21057	21076	ATTAATCCACTTCTACAAGC	30	1746
762945	Н/Д	Н/Д	21150	21169	GAGGGTGATGGACCAGATAC	51	1747
762946	Н/Д	Н/Д	21218	21237	CAGAATTATGTCATTTAATT	40	1748
762947	Н/Д	Н/Д	21219	21238	TCAGAATTATGTCATTTAAT	58	1749
762948	Н/Д	Н/Д	21220	21239	TTCAGAATTATGTCATTTAA	59	1750
762949	Н/Д	Н/Д	21221	21240	G TTCAGAATTATGTCATTTA	56	1751
762950	Н/Д	Н/Д	21222	21241	TG TTCAGAATTATGTCATTT	66	1752
762951	Н/Д	Н/Д	21223	21242	TTG TTCAGAATTATGTCATT	61	1753
762952	Н/Д	Н/Д	21224	21243	GTTG TTCAGAATTATGTCAT	68	1754
762953	Н/Д	Н/Д	21225	21244	GGTTG TTCAGAATTATGTCA	75	1755
762954	Н/Д	Н/Д	21226	21245	TGGTTG TTCAGAATTATGTC	51	1756
762955	Н/Д	Н/Д	21227	21246	TTGGTTG TTCAGAATTATGT	67	1757
762956	Н/Д	Н/Д	21228	21247	ATTGGTTG TTCAGAATTATG	57	1758
762957	Н/Д	Н/Д	21243	21262	ATTTACTCTCGATTTATTGG	65	1759
762958	Н/Д	Н/Д	21336	21355	TCATTTGTCCTTTAACTAGT	55	1760

762959	Н/Д	Н/Д	21429	21448	TAAAAATATGGATCAAAAGA	0	1761
762960	Н/Д	Н/Д	21522	21541	TGTGCACTTTTAACCTGTTT	69	1762
762961	Н/Д	Н/Д	21616	21635	TTAGAACAAGCAGATCTTTC	63	1763
762962	Н/Д	Н/Д	21709	21728	ATAGACCAAGTGTTCTAGTG	68	1764
762963	Н/Д	Н/Д	21802	21821	GAGCATTCCATGTGGCATGA	62	1765
762964	Н/Д	Н/Д	21895	21914	CAGGCAGTGGCTTCACAGTT	40	1766
762965	Н/Д	Н/Д	21993	22012	TTTCAAGCTTATTTCTTGCG	69	1767
762966	Н/Д	Н/Д	22086	22105	AAATGGCATTGCTTAGGAAC	39	1768
762967	Н/Д	Н/Д	22179	22198	AAGTCAGGATTATTACAGAA	51	1769
762968	Н/Д	Н/Д	22273	22292	GATATTATATTCACAATGTC	34	1770
762969	Н/Д	Н/Д	22366	22385	GGTCCATAACACTCAAGTGT	79	1771
762970	Н/Д	Н/Д	22448	22467	GACCTGTGCTTGTTTGTGAA	60	1772
762971	Н/Д	Н/Д	22449	22468	TGACCTGTGCTTGTTTGTGA	58	1773
762972	Н/Д	Н/Д	22450	22469	GTGACCTGTGCTTGTTTGTG	56	1774
762973	Н/Д	Н/Д	22451	22470	TGTGACCTGTGCTTGTTTGT	48	1775
762974	Н/Д	Н/Д	22452	22471	CTGTGACCTGTGCTTGTTTG	61	1776
762975	Н/Д	Н/Д	22453	22472	CCTGTGACCTGTGCTTGTTT	47	1777
762976	Н/Д	Н/Д	22454	22473	GCCTGTGACCTGTGCTTGTT	50	1778
762977	Н/Д	Н/Д	22455	22474	TGCCTGTGACCTGTGCTTGT	54	1779
762978	Н/Д	Н/Д	22456	22475	TTGCCTGTGACCTGTGCTTG	59	1780
762979	Н/Д	Н/Д	22457	22476	GTTGCCTGTGACCTGTGCTT	68	1781
762980	Н/Д	Н/Д	22458	22477	TGTTGCCTGTGACCTGTGCT	54	1782
762981	Н/Д	Н/Д	22459	22478	ATGTTGCCTGTGACCTGTGC	40	1783
762982	Н/Д	Н/Д	22460	22479	AATGTTGCCTGTGACCTGTG	28	1784
762983	Н/Д	Н/Д	22461	22480	AAATGTTGCCTGTGACCTGT	49	1785
762984	Н/Д	Н/Д	22462	22481	GAAATGTTGCCTGTGACCTG	30	1786
762985	Н/Д	Н/Д	22463	22482	TGAAATGTTGCCTGTGACCT	49	1787

Таблица 31

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	83	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	94	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	52	1639
762986	Н/Д	Н/Д	22464	22483	CTGAAATGTTGCCTGTGACC	58	1788
762987	Н/Д	Н/Д	22552	22571	CTCCAGTCCTGACATCTCTT	77	1789

762988	Н/Д	Н/Д	22645	22664	ACAAGAACCAAACCTTTTAAT	57	1790
762989	Н/Д	Н/Д	22738	22757	CAAATCAGGCAATTCATTGT	57	1791
762990	Н/Д	Н/Д	22831	22850	AAATCAATCTTAAATTTTTC	0	1792
762991	Н/Д	Н/Д	22924	22943	TTTATGTACCATTAGTGGGC	63	1793
762992	Н/Д	Н/Д	23017	23036	CATTAGAATTCACATTCAT	54	1794
762993	Н/Д	Н/Д	23110	23129	TTAATGAAAACATAGCAGTA	37	1795
762994	Н/Д	Н/Д	23203	23222	AAGGCAGGAGCCACCCATAT	56	1796
762995	Н/Д	Н/Д	23279	23298	TTCTCAGAGACCACAGCTGC	70	1797
762996	Н/Д	Н/Д	23280	23299	GTTCTCAGAGACCACAGCTG	70	1798
762997	Н/Д	Н/Д	23281	23300	TGTTCTCAGAGACCACAGCT	64	1799
762998	Н/Д	Н/Д	23282	23301	TTGTTCTCAGAGACCACAGC	68	1800
762999	Н/Д	Н/Д	23283	23302	ATTGTTCTCAGAGACCACAG	67	1801
763000	Н/Д	Н/Д	23284	23303	TATTGTTCTCAGAGACCACA	57	1802
763001	Н/Д	Н/Д	23285	23304	ATATTGTTCTCAGAGACCAC	71	1803
763002	Н/Д	Н/Д	23286	23305	CATATTGTTCTCAGAGACCA	81	1804
763003	Н/Д	Н/Д	23287	23306	CCATATTGTTCTCAGAGACC	67	1805
763004	Н/Д	Н/Д	23288	23307	ACCATATTGTTCTCAGAGAC	69	1806
763005	Н/Д	Н/Д	23289	23308	AACCATATTGTTCTCAGAGA	65	1807
763006	Н/Д	Н/Д	23290	23309	AAACCATATTGTTCTCAGAG	68	1808
763007	Н/Д	Н/Д	23291	23310	CAAACCATATTGTTCTCAGA	64	1809
763008	Н/Д	Н/Д	23296	23315	TGTAACAAACCATATTGTTC	73	1810
763009	Н/Д	Н/Д	23389	23408	CAAAAACACAATTTAATGTA	14	1811
763010	Н/Д	Н/Д	23482	23501	GATTTGGGTGGAAGTATTTG	47	1812
763011	Н/Д	Н/Д	23575	23594	CGCAATCAGTTCTTTGAATA	73	1813
763012	Н/Д	Н/Д	23668	23687	CAAATATGATTTAAACCTAT	4	1814
763013	Н/Д	Н/Д	23761	23780	ATGGGTTACAGAAAGTGTGG	65	1815
763014	Н/Д	Н/Д	23854	23873	ACAGTATCTCATTAATGAAA	45	1816
763015	Н/Д	Н/Д	23948	23967	ATAAGTATCTCAAAACATCA	52	1817
763016	Н/Д	Н/Д	24041	24060	AAGATAACCATATGATGATG	42	1818
763017	Н/Д	Н/Д	24160	24179	GTAAGATGAGTAAGTCTAAA	59	1819
763018	Н/Д	Н/Д	24253	24272	ACATATAAGTGCTATTTTTC	42	1820
763019	Н/Д	Н/Д	24346	24365	AGGGACAAACAGGTTGTTTA	83	1821
763020	Н/Д	Н/Д	24439	24458	AAAGCAAATAGCATCATCAA	44	1822
763021	Н/Д	Н/Д	24539	24558	CTGTACCCTTGAATATCACG	69	1823
763022	Н/Д	Н/Д	24632	24651	ACAATTAAATTGATGAGATG	18	1824
763023	Н/Д	Н/Д	24731	24750	CTTAAAAATCCAAATGTTGT	51	1825
763024	Н/Д	Н/Д	24825	24844	CATTAATAAGAATTAAATGC	6	1826
763025	Н/Д	Н/Д	24850	24869	TTCTTTGCATTAGTATTCAC	53	1827
763026	Н/Д	Н/Д	24851	24870	ATTCTTTGCATTAGTATTCA	48	1828

763027	Н/Д	Н/Д	24852	24871	TATTCTTTGCATTAGTATTC	48	1829
763028	Н/Д	Н/Д	24853	24872	GTATTCTTTGCATTAGTATT	60	1830
763029	Н/Д	Н/Д	24854	24873	AGTATTCTTTGCATTAGTAT	72	1831
763030	Н/Д	Н/Д	24855	24874	CAGTATTCTTTGCATTAGTA	69	1832
763031	Н/Д	Н/Д	24856	24875	TCAGTATTCTTTGCATTAGT	70	1833
763032	Н/Д	Н/Д	24857	24876	CTCAGTATTCTTTGCATTAG	77	1834
763033	Н/Д	Н/Д	24858	24877	GCTCAGTATTCTTTGCATTA	79	1835
763034	Н/Д	Н/Д	24859	24878	GGCTCAGTATTCTTTGCATT	69	1836
763035	Н/Д	Н/Д	24860	24879	TGGCTCAGTATTCTTTGCAT	77	1837
763036	Н/Д	Н/Д	24918	24937	TCCATTTTTTCACTTACTTG	75	1838
763037	Н/Д	Н/Д	25011	25030	TTAGATTTATCATATTGTTG	50	1839
763038	Н/Д	Н/Д	25104	25123	TTAAAATCTATTTGATTTCA	32	1840
763039	Н/Д	Н/Д	25198	25217	CCAAATAGAAAAAAGTGTG	18	1841
763040	Н/Д	Н/Д	25291	25310	CTGTATGTACAACCTCAGAA	82	1842
763041	Н/Д	Н/Д	25384	25403	CCTGACATAAGTAGGAAGCA	63	1843
763042	Н/Д	Н/Д	25477	25496	CCTACTTTAGATATGTCATA	69	1844
763043	Н/Д	Н/Д	25570	25589	TGTTAGTATACCTTTGTAGG	72	1845
763044	Н/Д	Н/Д	25663	25682	GAGGGCCAGCTGGCCATCAT	15	1846
763045	Н/Д	Н/Д	25756	25775	GAATTCAAGCCCATGCCCTC	44	1847
763046	Н/Д	Н/Д	25854	25873	CAACATTTTTATTTACAGA	54	1848
763047	Н/Д	Н/Д	25947	25966	GTTGCCAGGGATCTGGCAAC	15	1849
763048	Н/Д	Н/Д	26040	26059	TGTCTGCATTATCTTATTTTC	67	1850
763049	Н/Д	Н/Д	26133	26152	TGTGATCATGTATCGACACA	78	1851
763050	Н/Д	Н/Д	26226	26245	AACGGCATGTTTCAGTGATGC	82	1852
763051	Н/Д	Н/Д	26319	26338	ATTATACCATGTGCATAATA	54	1853
763052	Н/Д	Н/Д	26412	26431	GCCTTTGAGATTTGCTTCAG	91	1854
763053	Н/Д	Н/Д	26505	26524	TTTTACTGAACACCTAGAAC	54	1855
763054	Н/Д	Н/Д	26598	26617	TTCATCTAGGACCTGCAATC	39	1856
763055	Н/Д	Н/Д	26691	26710	TTGGTGTGTGCCAAGAAAT	63	1857
763056	Н/Д	Н/Д	26784	26803	CTGCAATCTACTTAGACCTG	71	1858
763057	Н/Д	Н/Д	26877	26896	AGGAAAAACTCTGCCCTCCT	46	1859
763058	Н/Д	Н/Д	26978	26997	CAAATGAACTTGGGAGGAGG	14	1860
763059	Н/Д	Н/Д	27071	27090	AGTGCAGGATGAAACCAGAC	76	1861
763060	Н/Д	Н/Д	27164	27183	TGAAGTATTAGAGAGGATCA	46	1862
763061	Н/Д	Н/Д	27257	27276	CTCGGACGGAAGTGAAGGCA	57	1863
763062	Н/Д	Н/Д	27350	27369	GCTCACTTCCTGTCACCCCC	49	1864

Таблица 32

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров

со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	76	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	64	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	61	1639
763063	Н/Д	Н/Д	27443	27462	TAGGATGCAGCCTGAGGAGC	29	1865
763064	Н/Д	Н/Д	27536	27555	CATTAGAGTTTGTCTCTGGT	58	1866
763065	Н/Д	Н/Д	27629	27648	GACCCTTTCATTACCTTTCA	81	1867
763066	Н/Д	Н/Д	27722	27741	TCCTAGCCCACATCTTAGTA	19	1868
763067	Н/Д	Н/Д	27815	27834	ATTGTTCTGATTGATGGACA	59	1869
763068	Н/Д	Н/Д	27908	27927	TGCGACTGGTCAGAGCATGC	63	1870
763069	Н/Д	Н/Д	28001	28020	TCTAGCACTATTTTTTTCAA	31	1871
763070	Н/Д	Н/Д	28094	28113	TTAATAATTATTCTACAACA	0	1872
763071	Н/Д	Н/Д	28192	28211	CACATACAGGTTTTTAAAAA	21	1873
763072	Н/Д	Н/Д	28231	28250	CCTTGTGCATTTATTCCACG	84	1874
763073	Н/Д	Н/Д	28232	28251	ACCTTGTGCATTTATTCCAC	67	1875
763074	Н/Д	Н/Д	28233	28252	TACCTTGTGCATTTATTCCA	64	1876
763075	Н/Д	Н/Д	28234	28253	GTACCTTGTGCATTTATTCC	70	1877
763076	Н/Д	Н/Д	28235	28254	AGTACCTTGTGCATTTATTC	68	1878
763077	Н/Д	Н/Д	28236	28255	GAGTACCTTGTGCATTTATT	67	1879
763078	Н/Д	Н/Д	28286	28305	CGAAGAATTACCCAGCCCCAA	28	1880
763079	Н/Д	Н/Д	28379	28398	GTGCTTGTGGCATGCTGGG	78	1881
763080	Н/Д	Н/Д	28451	28470	TGTAATCTAGGACCCAGTAA	56	1882
763081	Н/Д	Н/Д	28452	28471	CTGTAATCTAGGACCCAGTA	70	1883
763082	Н/Д	Н/Д	28453	28472	ACTGTAATCTAGGACCCAGT	63	1884
763083	Н/Д	Н/Д	28454	28473	GACTGTAATCTAGGACCCAG	69	1885
763084	Н/Д	Н/Д	28455	28474	AGACTGTAATCTAGGACCCA	72	1886
763085	Н/Д	Н/Д	28456	28475	CAGACTGTAATCTAGGACCC	70	1887
763086	Н/Д	Н/Д	28457	28476	CCAGACTGTAATCTAGGACC	64	1888
763087	Н/Д	Н/Д	28458	28477	TCCAGACTGTAATCTAGGAC	92	1889
763088	Н/Д	Н/Д	28459	28478	ATCCAGACTGTAATCTAGGA	83	1890
763089	Н/Д	Н/Д	28460	28479	AATCCAGACTGTAATCTAGG	51	1891
763090	Н/Д	Н/Д	28461	28480	TAATCCAGACTGTAATCTAG	49	1892
763091	Н/Д	Н/Д	28472	28491	AAGGAACGCAATAATCCAGA	47	1893
763092	Н/Д	Н/Д	28565	28584	ACCAGTGCAGGAATATTGTAA	64	1894
763093	Н/Д	Н/Д	28669	28688	ATCAGTCGAATGAATGTACG	36	1895

763094	Н/Д	Н/Д	28765	28784	CAGATGGATGGGTGGACAAA	52	1896
763095	Н/Д	Н/Д	29117	29136	TTGGCATTGTATTTTTTTTG	60	1897
763096	Н/Д	Н/Д	29210	29229	TAGACTCCTACACATATTA	32	1898
763097	Н/Д	Н/Д	29303	29322	GATACTTCACTCAGAAAACC	34	1899
763098	Н/Д	Н/Д	29396	29415	AAAATGGTTTGATAGTTGGG	55	1900
763099	Н/Д	Н/Д	29454	29473	TTGTTAATAGTTCTCTGTTT	62	1901
763100	Н/Д	Н/Д	29455	29474	TTTGTTAATAGTTCTCTGTT	45	1902
763101	Н/Д	Н/Д	29456	29475	TTTTGTTAATAGTTCTCTGT	54	1903
763102	Н/Д	Н/Д	29457	29476	TTTTTGTTAATAGTTCTCTG	70	1904
763103	Н/Д	Н/Д	29489	29508	GGATACCATAACAACCAATTA	57	1905
763104	Н/Д	Н/Д	29582	29601	ACAATAAATCACTCAATTC	8	1906
763105	Н/Д	Н/Д	29675	29694	CAGAGCCCCAAAACATTTATA	33	1907
763106	Н/Д	Н/Д	29801	29820	CAAATGCCTTGATCTTGGAG	42	1908
763107	Н/Д	Н/Д	29894	29913	GAGAACACAGCATTTGGCCC	68	1909
763108	Н/Д	Н/Д	29997	30016	AGAGGTAATAAAGTCACGGG	46	1910
763109	Н/Д	Н/Д	30090	30109	ATATGAAAATGAAAGGATGG	28	1911
763110	Н/Д	Н/Д	30193	30212	TTACAGTTTCCTATATATCG	25	1912
763111	Н/Д	Н/Д	30287	30306	TCATACACAAAATAAACACA	33	1913
763112	Н/Д	Н/Д	30380	30399	GAATAGCAGTATGTACTAAT	40	1914
763113	Н/Д	Н/Д	30473	30492	ACCTTTCAATAAACTGTAA	33	1915
763114	Н/Д	Н/Д	30566	30585	ATTTTTTCATATATAGTGAG	49	1916
763115	Н/Д	Н/Д	30659	30678	CTGTAACAAATATACATTTT	36	1917
763116	Н/Д	Н/Д	30752	30771	ACCAATTAGTTTCTAATAAG	38	1918
763117	Н/Д	Н/Д	30885	30904	TTATATACACACAGCTAC	14	1919
763118	Н/Д	Н/Д	30978	30997	CCAAAAATAGAGATCAATGT	31	1920
763119	Н/Д	Н/Д	31078	31097	AAACCACTGGCTAATTTTTT	57	1921
763120	Н/Д	Н/Д	31171	31190	TGAGAGCTATATGGCTGAAA	47	1922
763121	Н/Д	Н/Д	31264	31283	AAAAGCCTTCTTAGTGGTAA	53	1923
763122	Н/Д	Н/Д	31357	31376	ATTACTGTGTTTCAGCAGTT	51	1924
763123	Н/Д	Н/Д	31450	31469	TTAGATATAAAAGGTATGAA	0	1925
763124	Н/Д	Н/Д	31543	31562	CTAGCCTAGGGTGGTAACAG	17	1926
763125	Н/Д	Н/Д	31636	31655	TGCTCAAGAATGGACTAGGT	57	1927
763126	Н/Д	Н/Д	31729	31748	TGCATTTCAATTCTATGTATG	62	1928
763127	Н/Д	Н/Д	31822	31841	AGTTGGAGGGTGGCATACAA	25	1929
763128	Н/Д	Н/Д	31915	31934	AACAAACAATTCATTTTCTA	0	1930
763129	Н/Д	Н/Д	32011	32030	GTCTTTTTTAAAATTAAAATC	0	1931
763130	Н/Д	Н/Д	32104	32123	TATAATATACAAAATTACTA	0	1932
763131	Н/Д	Н/Д	32197	32216	CAATAAGTAGTGCTGTTATA	51	1933
763132	Н/Д	Н/Д	32290	32309	AGTAGTTTTTAAATCTTCAA	51	1934

763133	Н/Д	Н/Д	32383	32402	GTGGTTCTGCCCATCTGTCC	64	1935
763134	Н/Д	Н/Д	32476	32495	TGTTTTCAAGAGCGATCGGA	58	1936
763135	Н/Д	Н/Д	32569	32588	GAGTAAGTTTAGATATAAAA	36	1937
763136	Н/Д	Н/Д	32662	32681	GCATAAAAGGCAGAGGGAGG	35	1938
763137	Н/Д	Н/Д	32755	32774	GCAACCTTTCTCTCCCTCTC	65	1939
763138	Н/Д	Н/Д	32848	32867	CTGAAGAAATAAATAAAGAA	0	1940
763139	Н/Д	Н/Д	32941	32960	TCAATATTCAGAGATGACTA	27	1941

Таблица 33

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	78	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	72	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	46	1639
763140	Н/Д	Н/Д	33034	33053	CACACCCGAAATACCACCTG	49	1942
763141	Н/Д	Н/Д	33127	33146	TAAGCTAAAATGGTTTCAAC	45	1943
763142	Н/Д	Н/Д	33220	33239	GGCAAAATTTGCATTGGATG	79	1944
763143	Н/Д	Н/Д	33313	33332	TGAAAAAAGCTATGACCCTC	30	1945
763144	Н/Д	Н/Д	33406	33425	TTACTTCTACTTTTGTGAGG	46	1946
763145	Н/Д	Н/Д	33499	33518	CCAACATTTTAAGGAAGGTA	73	1947
763146	Н/Д	Н/Д	33592	33611	GGTAGAGAACACTTAAGTGA	67	1948
763147	Н/Д	Н/Д	33689	33708	CAAATTTTAAAAGTTAACTT	0	1949
763148	Н/Д	Н/Д	33785	33804	AATTTCTACAAGAAAAATAT	0	1950
763149	Н/Д	Н/Д	33878	33897	CCAGAAAGAAACATTTAGAA	39	1951
763150	Н/Д	Н/Д	33971	33990	GTGTTAACTGGCAATCCAT	82	1952
763151	Н/Д	Н/Д	33981	34000	GTTCAATGCTGTGTAACTG	74	1953
763152	Н/Д	Н/Д	33982	34001	AGTTCAATGCTGTGTAACT	63	1954
763153	Н/Д	Н/Д	33983	34002	AAGTTCAATGCTGTGTAACT	50	1955
763154	Н/Д	Н/Д	33984	34003	AAAGTTCAATGCTGTGTAA	38	1956
763155	Н/Д	Н/Д	33985	34004	AAAAGTTCAATGCTGTGTAA	49	1957
763156	Н/Д	Н/Д	33986	34005	AAAAAGTTCAATGCTGTGTT	63	1958
763157	Н/Д	Н/Д	33987	34006	GAAAAAGTTCAATGCTGTGT	56	1959
763158	Н/Д	Н/Д	33988	34007	AGAAAAAGTTCAATGCTGTG	62	1960
763159	Н/Д	Н/Д	33989	34008	AAGAAAAAGTTCAATGCTGT	42	1961
763160	Н/Д	Н/Д	33990	34009	CAAGAAAAAGTTCAATGCTG	52	1962

763161	Н/Д	Н/Д	33991	34010	ACAAGAAAAAGTTCAATGCT	28	1963
763162	Н/Д	Н/Д	34064	34083	TAATATCAGCCAAAGACATT	34	1964
763163	Н/Д	Н/Д	34157	34176	TTGAAAAAAGTATTGACTCT	16	1965
763164	Н/Д	Н/Д	34250	34269	CTGTAAAAATGCATTTCTAG	64	1966
763165	Н/Д	Н/Д	34383	34402	GTATCCCAGCACTGTTGGGA	25	1967
763166	Н/Д	Н/Д	34476	34495	CTGGTTGCTATCTAGGGATC	82	1968
763167	Н/Д	Н/Д	34569	34588	AATAGAACCTAATATAATTT	0	1969
763168	Н/Д	Н/Д	34662	34681	CTTCTATCCTAGAATTCATA	40	1970
763169	Н/Д	Н/Д	34755	34774	ATGGGAATGAGGTGTAAAAG	56	1971
763170	Н/Д	Н/Д	34848	34867	CAGTCTGATAAGGAGAACAA	45	1972
763171	Н/Д	Н/Д	34941	34960	GGATAGAATATCAAGATAAA	38	1973
763172	Н/Д	Н/Д	35034	35053	TCACAGTGTTCTTTTCTCTT	71	1974
763173	Н/Д	Н/Д	35127	35146	TTGTGCTAGAATATGAGATC	0	1975
763174	Н/Д	Н/Д	35220	35239	TCTAGAATTCAAGCCACACC	41	1976
763175	Н/Д	Н/Д	35313	35332	AATAATGATAGTATTTTCCT	15	1977
763176	Н/Д	Н/Д	35406	35425	CCATCACACCTTGCAGATGT	70	1978
763177	Н/Д	Н/Д	35499	35518	ACTTCCTTTAGAGTATACGG	79	1979
763178	Н/Д	Н/Д	35594	35613	GCACTATATAAAATGTAACG	68	1980
763179	Н/Д	Н/Д	35687	35706	GTTGTAATAATAATATTGAC	51	1981
763180	Н/Д	Н/Д	35780	35799	CTGTGACTTTGGTCTATTTG	34	1982
763181	Н/Д	Н/Д	35873	35892	GGATTGTGTAATAGCCTTTA	60	1983
763182	Н/Д	Н/Д	35966	35985	TGACTATCAGTATCTGTTGA	75	1984
763183	Н/Д	Н/Д	36059	36078	AAGTTGACTTGTGACATACA	45	1985
763184	Н/Д	Н/Д	36152	36171	TTCTACCGAAGGAAATATGT	27	1986
763185	Н/Д	Н/Д	36250	36269	AGTCATTTTAATAAGTGTTT	72	1987
763186	Н/Д	Н/Д	36360	36379	ATCTTCCAAAGTTACTGTAC	49	1988
763187	Н/Д	Н/Д	36453	36472	ATTTCCCAGTCTCGGGAAC	17	1989
763188	Н/Д	Н/Д	36625	36644	GCTAATGGTTTTATGTGTTT	73	1990
763189	Н/Д	Н/Д	36789	36808	CATATGGTGATATGGTTAGG	55	1991
763190	Н/Д	Н/Д	36933	36952	TCATTACCTATTGAGGAAC	50	1992
763191	Н/Д	Н/Д	37026	37045	CTAAGTTTTCTCCATGTGTT	52	1993
763192	Н/Д	Н/Д	37135	37154	GAGCCCCAGGCAATCACTGA	0	1994
763193	Н/Д	Н/Д	37229	37248	GGTCATGTATCCACCATGAC	44	1995
763194	Н/Д	Н/Д	37322	37341	AAATAACATTGATACCTTAT	40	1996
763195	Н/Д	Н/Д	37415	37434	ATTACAGTGCATTCCCATAT	41	1997
763196	Н/Д	Н/Д	37523	37542	GGGTCTTGACTTCCCAAAGT	74	1998
763197	Н/Д	Н/Д	37649	37668	TCTTTTATTTCTTCTGTTCT	34	1999
763198	Н/Д	Н/Д	37785	37804	CGCATCTGTCTTTCTTTTCT	31	2000
763199	Н/Д	Н/Д	37878	37897	GTAATCTCACCTACTGCAA	4	2001

763200	Н/Д	Н/Д	37971	37990	TATCTAGACTGAGCTTTACA	39	2002
763201	Н/Д	Н/Д	38064	38083	CATTCACATATTTGGATTCT	60	2003
763202	Н/Д	Н/Д	38157	38176	TGAAACATTAAC TGCTTTAT	51	2004
763203	Н/Д	Н/Д	38250	38269	ACAATGCTATGTGGAAGTTA	44	2005
763204	Н/Д	Н/Д	38343	38362	CCTCAGTGCTAGCGAAGGAC	67	2006
763205	Н/Д	Н/Д	38436	38455	AATTTACAATCTACACAGGC	53	2007
763206	Н/Д	Н/Д	38529	38548	TCAATTCTTGAGGCCAATTG	27	2008
763207	Н/Д	Н/Д	38622	38641	TCAGTATTTCAATTGTCATAC	89	2009
763208	Н/Д	Н/Д	38715	38734	GTTAGTGGAATTGTAAAATA	54	2010
763209	Н/Д	Н/Д	38808	38827	CTAGTTATAAAAAACAAGAT	34	2011
763210	Н/Д	Н/Д	38901	38920	TTGGCCCCAATCATTGGAAT	43	2012
763211	Н/Д	Н/Д	38910	38929	TTCTCTGTATTGGCCCCAAT	52	2013
763212	Н/Д	Н/Д	38911	38930	TTTCTCTGTATTGGCCCCAA	59	2014
763213	Н/Д	Н/Д	38912	38931	TTTTCTCTGTATTGGCCCCA	51	2015
763214	Н/Д	Н/Д	38913	38932	GTTTTCTCTGTATTGGCCCC	60	2016
763215	Н/Д	Н/Д	38914	38933	TGTTTTCTCTGTATTGGCCC	70	2017
763216	Н/Д	Н/Д	38915	38934	ATGTTTTCTCTGTATTGGCC	74	2018

Таблица 34

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	67	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	95	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	47	1639
763217	Н/Д	Н/Д	38916	38935	GATGTTTTCTCTGTATTGGC	54	2019
763218	Н/Д	Н/Д	38917	38936	AGATGTTTTCTCTGTATTGG	61	2020
763219	Н/Д	Н/Д	38918	38937	GAGATGTTTTCTCTGTATTG	61	2021
763220	Н/Д	Н/Д	38919	38938	TGAGATGTTTTCTCTGTATT	48	2022
763221	Н/Д	Н/Д	38920	38939	TTGAGATGTTTTCTCTGTAT	52	2023
763222	Н/Д	Н/Д	38994	39013	TTTTCAGCAGGAGTTATAAT	43	2024
763223	Н/Д	Н/Д	39087	39106	TATTC CGTGTGTTTTTCCTA	31	2025
763224	Н/Д	Н/Д	39180	39199	TTTTCTGATAAATGGTAATC	12	2026
763225	Н/Д	Н/Д	39273	39292	CAGGTGGTATCAGTCCAAAG	69	2027
763226	Н/Д	Н/Д	39366	39385	CACCACAAAGAGGAAACAGG	41	2028
763227	Н/Д	Н/Д	39459	39478	AATGTTCCCTGGGAGCACAA	58	2029

763228	Н/Д	Н/Д	39555	39574	ATGTCCTGTGCATTGTAGAT	64	2030
763229	Н/Д	Н/Д	39585	39604	TTTTTTAACTGGATACTTTG	27	2031
763230	Н/Д	Н/Д	39586	39605	ATTTTTTAACTGGATACTTT	26	2032
763231	Н/Д	Н/Д	39587	39606	CATTTTTTAACTGGATACTT	44	2033
763232	Н/Д	Н/Д	39588	39607	ACATTTTTTAACTGGATACT	48	2034
763233	Н/Д	Н/Д	39589	39608	GACATTTTTTAACTGGATAC	66	2035
763234	Н/Д	Н/Д	39590	39609	TGACATTTTTTAACTGGATA	55	2036
763235	Н/Д	Н/Д	39591	39610	ATGACATTTTTTAACTGGAT	51	2037
763236	Н/Д	Н/Д	39592	39611	AATGACATTTTTTAACTGGA	64	2038
763237	Н/Д	Н/Д	39593	39612	TAATGACATTTTTTAACTGG	38	2039
763238	Н/Д	Н/Д	39594	39613	GTAATGACATTTTTTAACTG	53	2040
763239	Н/Д	Н/Д	39595	39614	AGTAATGACATTTTTTAACT	38	2041
763240	Н/Д	Н/Д	39648	39667	GTGCCTGGAGAAGATGAATT	44	2042
763241	Н/Д	Н/Д	39741	39760	CTTTTCCTATTTGGTATTTG	53	2043
763242	Н/Д	Н/Д	39834	39853	TTGCTAAATATTACTCACTC	40	2044
763243	Н/Д	Н/Д	39927	39946	ACCAGACTGACTGTAATATG	60	2045
763244	Н/Д	Н/Д	40020	40039	AAGTGAAAGCATTAGAGGAT	54	2046
763245	Н/Д	Н/Д	40113	40132	TGGTGTGTGCAAACATGTAT	27	2047
763246	Н/Д	Н/Д	40206	40225	TTGTGAGAAAGTTTTATGG	17	2048
763247	Н/Д	Н/Д	40299	40318	ATAAATAGTCATAAGACTAT	5	2049
763248	Н/Д	Н/Д	40392	40411	AGTGTGATATCTAAATAAAA	11	2050
763249	Н/Д	Н/Д	40485	40504	AATTCTGGTGCCAATGGTGA	70	2051
763250	Н/Д	Н/Д	40578	40597	ATCATCTTATGGCTAAATTT	42	2052
763251	Н/Д	Н/Д	40671	40690	ATCTAGGCATGAGTTGTGTC	39	2053
763252	Н/Д	Н/Д	40775	40794	CGTTTGAATGAAAAATGACG	37	2054
763253	Н/Д	Н/Д	40868	40887	ATTAGAACGAGGATGGAGAA	32	2055
763254	Н/Д	Н/Д	40961	40980	AGAGAATTCACATGATAGAT	44	2056
763255	Н/Д	Н/Д	41054	41073	TAAGAAAGAATTTTAGGCAT	35	2057
763256	Н/Д	Н/Д	41147	41166	GCAGGAGCAACACAGTGAAC	40	2058
763257	Н/Д	Н/Д	41241	41260	GATCAACAGGAAACATTTAT	45	2059
763258	Н/Д	Н/Д	41334	41353	TACCCCTATATCTCAACTCA	43	2060
763259	Н/Д	Н/Д	41427	41446	AATGTTATAGTTTCTACATG	34	2061
763260	Н/Д	Н/Д	41521	41540	CCAATTATGTAATTTTAAAT	0	2062
763261	Н/Д	Н/Д	41619	41638	TCTCATTCAAAACCATCCTG	59	2063
763262	Н/Д	Н/Д	41740	41759	TAATTGTCTTGAGCCATGCA	48	2064
763263	Н/Д	Н/Д	41833	41852	GCTTATAGTACACATTAACT	56	2065
763264	Н/Д	Н/Д	41933	41952	GCCCTCTCTCATTACCGTCG	44	2066
763265	Н/Д	Н/Д	42026	42045	AATACAAATTAGTTGAGTTA	22	2067
763266	Н/Д	Н/Д	42119	42138	ATACCACATACTCATTTTAA	46	2068

763267	Н/Д	Н/Д	42212	42231	TAGTTACATGTAGAATGCAT	41	2069
763268	Н/Д	Н/Д	42305	42324	TCTGGGATACAAGGTGTACC	54	2070
763269	Н/Д	Н/Д	42398	42417	CTTCATGGGAAGAAAAGCTA	33	2071
763270	Н/Д	Н/Д	42491	42510	ACAGAAGTACAGCATGTAAG	51	2072
763271	Н/Д	Н/Д	42598	42617	TATTAAGAGTAATGCTATCG	48	2073
763272	Н/Д	Н/Д	42691	42710	AGTAGTCCATTCCATTTTTG	76	2074
763273	Н/Д	Н/Д	42785	42804	ATTTGTCTTTTCTGGAATTA	47	2075
763274	Н/Д	Н/Д	42878	42897	AATTCTAACACCATCTTGGA	22	2076
763275	Н/Д	Н/Д	42971	42990	CTACATTGTGGTTTTTCCTT	31	2077
763276	Н/Д	Н/Д	43064	43083	GGAAGCCAAGACTTTCTTGT	55	2078
763277	Н/Д	Н/Д	43157	43176	GACTGGCCTCCAGCCAATGA	45	2079
763278	Н/Д	Н/Д	43250	43269	ACCTCTTGGATCTTTTCTCT	41	2080
763279	Н/Д	Н/Д	43343	43362	TTCCCCAATTTTCCTTTGTG	37	2081
763280	Н/Д	Н/Д	43436	43455	CACTCATTTTAAATGTACAT	49	2082
763281	Н/Д	Н/Д	43529	43548	GTCTTAGGTTTATGTTTCATG	73	2083
763282	Н/Д	Н/Д	43622	43641	AATGTCACAAGACTTCATCT	59	2084
763283	Н/Д	Н/Д	43715	43734	CCCCTTGAAAATGTATGTTA	47	2085
763284	Н/Д	Н/Д	43808	43827	GACCTCTTAATGTTTCTTTG	53	2086
763285	Н/Д	Н/Д	43901	43920	AGATCAGATCATAATCAATA	42	2087
763286	Н/Д	Н/Д	43994	44013	ACTAGAAGTGGGACAAGG	13	2088
763287	Н/Д	Н/Д	44376	44395	ATTTTGGGCTGGAAGCAGTG	6	2089
763288	Н/Д	Н/Д	44469	44488	GGCAGGAACAACCTCTGTCAG	62	2090
763289	Н/Д	Н/Д	44574	44593	AGCACCAACCAACCAGAGGG	51	2091
763290	Н/Д	Н/Д	44667	44686	CCCTGTCAAATTTTAGAAAT	25	2092
763291	Н/Д	Н/Д	44826	44845	TTGGTCTAACTGTGTTGCC	65	2093
763292	Н/Д	Н/Д	45028	45047	GAGGATTCACTAATTTTTTT	43	2094
763293	Н/Д	Н/Д	45121	45140	AAAACAAAAGAGAAGCAACC	40	2095

Таблица 35

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	62	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	72	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	34	1639
763294	Н/Д	Н/Д	45214	45233	GTCTCTAGTTTTCTAAAT	53	2096

763295	Н/Д	Н/Д	45307	45326	AGGATACTCAATCTCTTAAT	63	2097
763296	Н/Д	Н/Д	45400	45419	CGAATAGAAAAATTTAACTT	0	2098
763297	Н/Д	Н/Д	45493	45512	CTTCAATTAATATTCCAAGA	54	2099
763298	Н/Д	Н/Д	45586	45605	CACTGTGGATGAAGGTTACT	47	2100
763299	Н/Д	Н/Д	45679	45698	GGACTACTTGATGTCTAGAT	68	2101
763300	Н/Д	Н/Д	45773	45792	TTTAATAATACAGTATTATT	0	2102
763301	Н/Д	Н/Д	45866	45885	AACCTACAGAGAGTGGACTT	34	2103
763302	Н/Д	Н/Д	45959	45978	TTTATTTCCACATAAAATT	4	2104
763303	Н/Д	Н/Д	46052	46071	TACTTAAGAGAAAAAATAGT	0	2105
763304	Н/Д	Н/Д	46145	46164	CCAAGTAAATAGTATTTTGG	28	2106
763305	Н/Д	Н/Д	46155	46174	TTCCATGAAGCCAAGTAAAT	63	2107
763306	Н/Д	Н/Д	46156	46175	TTTCCATGAAGCCAAGTAAA	44	2108
763307	Н/Д	Н/Д	46157	46176	ATTTCCATGAAGCCAAGTAA	48	2109
763308	Н/Д	Н/Д	46158	46177	GATTTCCATGAAGCCAAGTA	50	2110
763309	Н/Д	Н/Д	46159	46178	AGATTTCCATGAAGCCAAGT	66	2111
763310	Н/Д	Н/Д	46160	46179	GAGATTTCCATGAAGCCAAG	50	2112
763311	Н/Д	Н/Д	46161	46180	AGAGATTTCCATGAAGCCAA	34	2113
763312	Н/Д	Н/Д	46162	46181	GAGAGATTTCCATGAAGCCA	65	2114
763313	Н/Д	Н/Д	46163	46182	AGAGAGATTTCCATGAAGCC	41	2115
763314	Н/Д	Н/Д	46164	46183	GAGAGAGATTTCCATGAAGC	61	2116
763315	Н/Д	Н/Д	46165	46184	TGAGAGAGATTTCCATGAAG	30	2117
763316	Н/Д	Н/Д	46166	46185	GTGAGAGAGATTTCCATGAA	47	2118
763317	Н/Д	Н/Д	46167	46186	AGTGAGAGAGATTTCCATGA	44	2119
763318	Н/Д	Н/Д	46238	46257	GGATTTATGTAACAGGAATA	53	2120
763319	Н/Д	Н/Д	46331	46350	TGATTTAATACATATTTGCA	33	2121
763320	Н/Д	Н/Д	46424	46443	TCCACACTTCCCTCGATACT	18	2122
763321	Н/Д	Н/Д	46529	46548	GTGGTGGTGCCAGCAGTGGG	39	2123
763322	Н/Д	Н/Д	46622	46641	TACCACCCACAGCTGTGCCC	43	2124
763323	Н/Д	Н/Д	46715	46734	TAGAATAGTGCCTGTTTAAA	19	2125
763324	Н/Д	Н/Д	46808	46827	AATTGCCTTTTCTGTTTCTT	48	2126
763325	Н/Д	Н/Д	46905	46924	TACTAGCATAGTGTCTAGCA	43	2127
763326	Н/Д	Н/Д	46998	47017	ATACTCAGACATCTTAAGTC	52	2128
763327	Н/Д	Н/Д	47093	47112	GATGCCTGACACAAAATAGG	54	2129
763328	Н/Д	Н/Д	47186	47205	ATTATATTTTGCCTAACCTC	0	2130
763329	Н/Д	Н/Д	47279	47298	GAGAAAATCTGTCTCCTTGC	27	2131
763330	Н/Д	Н/Д	47372	47391	CATTGTGGGATTGTAAGTCT	31	2132
763331	Н/Д	Н/Д	47465	47484	TCACAATTACATTTTCTTGT	53	2133
763332	Н/Д	Н/Д	47558	47577	TATAGCATGAATTACTTTAC	44	2134
763333	Н/Д	Н/Д	47651	47670	TACCTCCTCTTCAGCAAGGA	78	2135

763334	Н/Д	Н/Д	47744	47763	CCTCTTGTAGTTTTTAAAAT	27	2136
763335	Н/Д	Н/Д	47951	47970	TTGGTTGTTCAAGTGATTCT	33	2137
763336	Н/Д	Н/Д	48081	48100	TCTCACAGTTTTGTTGTTGT	57	2138
763337	Н/Д	Н/Д	48171	48190	CTTTTCATCATGCCTTTATT	40	2139
763338	Н/Д	Н/Д	48172	48191	TCTTTTCATCATGCCTTTAT	40	2140
763339	Н/Д	Н/Д	48173	48192	ATCTTTTCATCATGCCTTTA	37	2141
763340	Н/Д	Н/Д	48174	48193	GATCTTTTCATCATGCCTTT	55	2142
763341	Н/Д	Н/Д	48175	48194	TGATCTTTTCATCATGCCTT	70	2143
763342	Н/Д	Н/Д	48176	48195	TTGATCTTTTCATCATGCCT	51	2144
763343	Н/Д	Н/Д	48177	48196	CTTGATCTTTTCATCATGCC	59	2145
763344	Н/Д	Н/Д	48178	48197	TCTTGATCTTTTCATCATGC	60	2146
763345	Н/Д	Н/Д	48179	48198	CTCTTGATCTTTTCATCATG	38	2147
763346	Н/Д	Н/Д	48180	48199	TCTCTTGATCTTTTCATCAT	43	2148
763347	Н/Д	Н/Д	48181	48200	ATCTCTTGATCTTTTCATCA	36	2149
763348	Н/Д	Н/Д	48267	48286	GGATTACTCCTGGCACAGCT	62	2150
763349	Н/Д	Н/Д	48360	48379	CGATGGAGTACCTACCAACT	36	2151
763350	Н/Д	Н/Д	48453	48472	TACGAGTAGAAGTGACTION	53	2152
763351	Н/Д	Н/Д	48546	48565	TCAGTGGAGAGCTATGCAAT	5	2153
763352	Н/Д	Н/Д	48648	48667	TGTAGAATACTTATTTTTTG	28	2154
763353	Н/Д	Н/Д	48710	48729	ATTTTGGATGCTTCTGAAGA	24	2155
763354	Н/Д	Н/Д	48711	48730	TATTTTGGATGCTTCTGAAG	17	2156
763355	Н/Д	Н/Д	48712	48731	GTATTTTGGATGCTTCTGAA	63	2157
763356	Н/Д	Н/Д	48713	48732	TGTATTTTGGATGCTTCTGA	59	2158
763357	Н/Д	Н/Д	48714	48733	TTGTATTTTGGATGCTTCTG	54	2159
763358	Н/Д	Н/Д	48715	48734	TTTGTATTTTGGATGCTTCT	61	2160
763359	Н/Д	Н/Д	48716	48735	GTTTGTATTTTGGATGCTTC	63	2161
763360	Н/Д	Н/Д	48717	48736	GGTTTGTATTTTGGATGCTT	61	2162
763361	Н/Д	Н/Д	48718	48737	TGGTTTGTATTTTGGATGCT	40	2163
763362	Н/Д	Н/Д	48719	48738	ATGGTTTGTATTTTGGATGC	41	2164
763363	Н/Д	Н/Д	48720	48739	GATGGTTTGTATTTTGGATG	55	2165
763364	Н/Д	Н/Д	48741	48760	ACGACATTTTCTTGCCTCTT	74	2166
763365	Н/Д	Н/Д	48842	48861	ATGCTTTCACCTGAAAAAAA	25	2167
763366	Н/Д	Н/Д	48975	48994	CTTTTTTTATTTAAATTCTT	1	2168
763367	Н/Д	Н/Д	49144	49163	ATGGAGAACTACCCCATG	27	2169
763368	Н/Д	Н/Д	49239	49258	ACCTCACATGGCAGGAGAAA	32	2170
763369	Н/Д	Н/Д	49341	49360	TTTTTATAAAGAAAGAAGTT	0	2171
763370	Н/Д	Н/Д	49434	49453	TCTTGCTTCTATGTTATATG	65	2172

Таблица 36

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	79	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	82	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	57	1639
763371	Н/Д	Н/Д	49527	49546	CACCCACCATAAAAGGTGAT	10	2173
763372	Н/Д	Н/Д	49620	49639	TGCCTCTGTTTACAAAGCAA	58	2174
763373	Н/Д	Н/Д	49713	49732	TGGTTTCCTTTGGTGGCTTT	74	2175
763374	Н/Д	Н/Д	49806	49825	TTTCCTTAAGAGGAGCTCTC	53	2176
763375	Н/Д	Н/Д	49899	49918	GATGTAAGTGAGACAGCTCA	56	2177
763376	Н/Д	Н/Д	49992	50011	TTTAGGTAATGGTTTGGTAT	47	2178
763377	Н/Д	Н/Д	50085	50104	ATAGAGGTTATTATTCAGTA	49	2179
763378	Н/Д	Н/Д	50178	50197	AGGAAAACCATCTCTGCTAT	36	2180
763379	Н/Д	Н/Д	50271	50290	GGAAAGAGGTATGAGTGATG	24	2181
763380	Н/Д	Н/Д	50364	50383	GAGTGCTGCCTAAGTCTTGG	50	2182
763381	Н/Д	Н/Д	50457	50476	TTGCTAGCTAAAAGGAGGGT	9	2183
763382	Н/Д	Н/Д	50550	50569	CCAGTTCTAGTTGTAAGT	52	2184
763383	Н/Д	Н/Д	50660	50679	AAAATGAACTTTTTATTCG	14	2185
763384	Н/Д	Н/Д	50753	50772	TGCACATCTTTGCCTGAAA	70	2186
763385	Н/Д	Н/Д	50846	50865	AACTAATCATTATTTAGAC	0	2187
763386	Н/Д	Н/Д	50915	50934	CATCAATATCTGCAATAATA	63	2188
763387	Н/Д	Н/Д	50916	50935	TCATCAATATCTGCAATAAT	64	2189
763388	Н/Д	Н/Д	50917	50936	TTCATCAATATCTGCAATAA	45	2190
763389	Н/Д	Н/Д	50918	50937	TTTCATCAATATCTGCAATA	64	2191
763390	Н/Д	Н/Д	50919	50938	TTTTCATCAATATCTGCAAT	49	2192
763391	Н/Д	Н/Д	50920	50939	GTTTTTCATCAATATCTGCAA	76	2193
763392	Н/Д	Н/Д	50921	50940	GGTTTTTCATCAATATCTGCA	60	2194
763393	Н/Д	Н/Д	50922	50941	AGGTTTTTCATCAATATCTGC	73	2195
763394	Н/Д	Н/Д	50923	50942	AAGGTTTTTCATCAATATCTG	77	2196
763395	Н/Д	Н/Д	50924	50943	AAAGGTTTTTCATCAATATCT	65	2197
763396	Н/Д	Н/Д	50925	50944	TAAAGGTTTTTCATCAATATC	36	2198
763397	Н/Д	Н/Д	50926	50945	GTAAAGGTTTTTCATCAATAT	54	2199
763398	Н/Д	Н/Д	50939	50958	AATTAAGAGGAAGGTAAAGG	2	2200
763399	Н/Д	Н/Д	51032	51051	AAATAATTTCAACATCAGTT	20	2201

763400	Н/Д	Н/Д	51125	51144	CAATAGCTTGCCAAAAATTC	38	2202
763401	Н/Д	Н/Д	51218	51237	ATTTTGTTCATGGATGTTT	53	2203
763402	Н/Д	Н/Д	51318	51337	AGTCAACATAATTTTTTTTG	34	2204
763403	Н/Д	Н/Д	51412	51431	TCAACAAGGCCTTACTTACG	55	2205
763404	Н/Д	Н/Д	51505	51524	TTATAAAATATCTTCCTAGG	3	2206
763405	Н/Д	Н/Д	51598	51617	TTTTGGCTGCCTCTCAAAAT	21	2207
763406	Н/Д	Н/Д	51691	51710	TTCATTAAAAATTCTGAGTT	3	2208
763407	Н/Д	Н/Д	51792	51811	ATTTTAAATATAATGCTACG	0	2209
763408	Н/Д	Н/Д	51885	51904	CACCAGTGTTTGCATGTCCC	67	2210
763409	Н/Д	Н/Д	51978	51997	CCTCCTACTTCCTAGGCTGC	7	2211
763410	Н/Д	Н/Д	52071	52090	GCTCAATTGGGTGTTCAAGCA	62	2212
763411	Н/Д	Н/Д	52164	52183	ACACTGTAAAACTGTCACAA	52	2213
763412	Н/Д	Н/Д	52310	52329	CACATGGATGTATTTGTGCG	49	2214
763413	Н/Д	Н/Д	52403	52422	AGAAGTTTCAAGAACAGTCA	45	2215
763414	Н/Д	Н/Д	52496	52515	TTAATATACAGATGTTTCAG	11	2216
763415	Н/Д	Н/Д	52589	52608	CCCACCTGCCAAAAACACCT	36	2217
763416	Н/Д	Н/Д	52682	52701	TCGAAGTGGGTATGGATGCA	50	2218
763417	Н/Д	Н/Д	52775	52794	GGGCATATGGCTATATACTA	51	2219
763418	Н/Д	Н/Д	52868	52887	TCTAGTTAGCATCTATCCAC	73	2220
763419	Н/Д	Н/Д	52961	52980	TCTTATAAAATTTCTATACT	13	2221
763420	Н/Д	Н/Д	53054	53073	TCATTTTACTTAAGTGGCAC	51	2222
763421	Н/Д	Н/Д	53147	53166	GTCTTTTCCCATCCTTGAC	53	2223
763422	Н/Д	Н/Д	53240	53259	TTAGCAAGTATAAATATGTT	4	2224
763423	Н/Д	Н/Д	53333	53352	TAGTTGATTGTAGGAAATGT	48	2225
763424	Н/Д	Н/Д	53426	53445	TTGCAAAACAGATGGACTTC	43	2226
763425	Н/Д	Н/Д	53519	53538	TGATGATCTAGCCAAGAGGG	27	2227
763426	Н/Д	Н/Д	53612	53631	ACAAGCTGTACATTAATTAC	42	2228
763427	Н/Д	Н/Д	53640	53659	TTCCATGAAGCCAAGATCAA	46	2229
763428	Н/Д	Н/Д	53641	53660	TTTCCATGAAGCCAAGATCA	62	2230
763429	Н/Д	Н/Д	53642	53661	ATTTCATGAAGCCAAGATC	63	2231
763430	Н/Д	Н/Д	53643	53662	TATTTCCATGAAGCCAAGAT	66	2232
763431	Н/Д	Н/Д	53644	53663	TTATTTCCATGAAGCCAAGA	61	2233
763432	Н/Д	Н/Д	53645	53664	ATTATTTCCATGAAGCCAAG	53	2234
763433	Н/Д	Н/Д	53646	53665	AATTATTTCCATGAAGCCAA	67	2235
763434	Н/Д	Н/Д	53647	53666	GAATTATTTCCATGAAGCCA	77	2236
763435	Н/Д	Н/Д	53648	53667	TGAATTATTTCCATGAAGCC	66	2237
763436	Н/Д	Н/Д	53649	53668	GTGAATTATTTCCATGAAGC	68	2238
763437	Н/Д	Н/Д	53650	53669	AGTGAATTATTTCCATGAAG	69	2239
763438	Н/Д	Н/Д	53705	53724	AAGTAAGTTCTGAGCTGACA	34	2240

763439	Н/Д	Н/Д	53798	53817	TATTAAGTCTGTTAAGAGGT	54	2241
763440	Н/Д	Н/Д	53891	53910	ATGTTGTATGATGCTCTGGC	74	2242
763441	Н/Д	Н/Д	53984	54003	GTAGATTGCTATTTTGCCAC	55	2243
763442	Н/Д	Н/Д	54080	54099	AATGGGTTTATGTATAATCG	58	2244
763443	Н/Д	Н/Д	54173	54192	CTCCAGACATAGATCTCTCT	63	2245
763444	Н/Д	Н/Д	54266	54285	ACAAGTAAACTGAAACCAGA	23	2246
763445	Н/Д	Н/Д	54359	54378	GTAAGGATGATCATTATAAC	55	2247
763446	Н/Д	Н/Д	54452	54471	ATTAAACATTTTAAATAGCC	27	2248
763447	Н/Д	Н/Д	54545	54564	AGGTGAATAAACTTCGAAAT	51	2249

Таблица 37

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэлмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	86	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	93	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	68	1639
763448	Н/Д	Н/Д	54638	54657	TATCAAAAGATTATATATAG	0	2250
763449	Н/Д	Н/Д	54731	54750	TAAATAACATGAATAAGACC	21	2251
763450	Н/Д	Н/Д	54824	54843	TTTACACATAAGCATATAT	18	2252
763451	Н/Д	Н/Д	54917	54936	AATGAATGTTACCATTTTAT	45	2253
763452	Н/Д	Н/Д	55011	55030	CAATATATTTATTAGGAGAA	30	2254
763453	Н/Д	Н/Д	55104	55123	TCATAAATCAGTCCTCTATA	36	2255
763454	Н/Д	Н/Д	55197	55216	AAAAAGAAGTCAGATATTC	26	2256
763455	Н/Д	Н/Д	55290	55309	TTTCGGCAGAATTCCAGAGA	56	2257
763456	Н/Д	Н/Д	55383	55402	TGGTTTCTTTTCTAGTCA	73	2258
763457	Н/Д	Н/Д	55476	55495	CTCACAAATCATAGGTTTGT	25	2259
763458	Н/Д	Н/Д	55569	55588	GACTATCAATCGGTACTTAT	67	2260
763459	Н/Д	Н/Д	55663	55682	ATTTTATTTGAAATATGTGA	12	2261
763460	Н/Д	Н/Д	55756	55775	GATCTTAGAAATTCATTTAG	42	2262
763461	Н/Д	Н/Д	55849	55868	TTCTCTAAGTACAACACTGC	33	2263
763462	Н/Д	Н/Д	55942	55961	CCACAGTTACATCTGGAAAC	46	2264
763463	Н/Д	Н/Д	56051	56070	AAGTTGTGCGACTTTGGGCA	66	2265
763464	Н/Д	Н/Д	56144	56163	TATCATCAGCAGAACATAGA	36	2266
763465	Н/Д	Н/Д	56237	56256	TAAATATTGTTTTTCTAAG	1	2267
763466	Н/Д	Н/Д	56330	56349	GACACATTTATATTAGATGT	79	2268

763467	Н/Д	Н/Д	56423	56442	AAGGAGGGAAACAAAGCTCC	22	2269
763468	Н/Д	Н/Д	56516	56535	TACTATATGACATGCTTTCT	31	2270
763469	Н/Д	Н/Д	56612	56631	CAATGGATGAATAGGTGGAT	45	2271
763470	Н/Д	Н/Д	56705	56724	ATGTTGTGGCTTAACCCCAT	54	2272
763471	Н/Д	Н/Д	56798	56817	AAAAAACCTGAAGTACAACA	16	2273
763472	Н/Д	Н/Д	56891	56910	TACTGTGGGTCATTTTTTCT	44	2274
763473	Н/Д	Н/Д	56987	57006	ATAATATCTATATTTAAAAC	0	2275
763474	Н/Д	Н/Д	57082	57101	TATAAAGATGGATTTTTAAA	0	2276
763475	Н/Д	Н/Д	57175	57194	AAATGGATGCTAAGACAATT	35	2277
763476	Н/Д	Н/Д	57268	57287	CCTTCTCTAACTGCCTTTAC	24	2278
763477	Н/Д	Н/Д	57361	57380	GTATAGTTAAAGCTACATTT	59	2279
763478	Н/Д	Н/Д	57454	57473	CAAATTTTGCTTTTACACCC	63	2280
763479	Н/Д	Н/Д	57547	57566	CTTACTTGAGCTAGGTGATC	54	2281
763480	Н/Д	Н/Д	57640	57659	TTCCTCTATTTAATGTATTT	69	2282
763481	Н/Д	Н/Д	57733	57752	TAGCAGTTCCAGGTTCCACA	84	2283
763482	Н/Д	Н/Д	57826	57845	ATCACTTTGGTGTGAGAAGA	14	2284
763483	Н/Д	Н/Д	57919	57938	ATTCCATAGACTTCCAAGTC	60	2285
763484	Н/Д	Н/Д	58012	58031	AGCATCCACATGAAATTGGT	48	2286
763485	Н/Д	Н/Д	58105	58124	GATGTCTTGATACCTTCAGA	79	2287
763486	Н/Д	Н/Д	58198	58217	CTACATGCTAAACTTGTTTT	11	2288
763487	Н/Д	Н/Д	58291	58310	GTGAGAATAAATGTGATCTA	41	2289
763488	Н/Д	Н/Д	58384	58403	CTGTTTCATTAGGAATTTTT	68	2290
763489	Н/Д	Н/Д	58477	58496	TTTATGTACATGGCCAGAAA	32	2291
763490	Н/Д	Н/Д	58571	58590	ACAAAAAATTTCTTAACATT	2	2292
763491	Н/Д	Н/Д	58664	58683	TGTAGCATTTACCTAACAGC	83	2293
763492	Н/Д	Н/Д	58757	58776	AGTGCAGAATCCTGATTGCA	75	2294
763493	Н/Д	Н/Д	58850	58869	CACATTGTAACATAAGCTGT	48	2295
763494	Н/Д	Н/Д	58943	58962	AGTTTGAACCTCCGCCAAGA	32	2296
763495	Н/Д	Н/Д	59036	59055	ACAAGGTTTGCACAAATAAA	48	2297
763496	Н/Д	Н/Д	59129	59148	CCTCATATATAGGGCCTCAC	46	2298
763497	Н/Д	Н/Д	59222	59241	AATTATAAAGCCCTGAAGGC	1	2299
763498	Н/Д	Н/Д	59315	59334	AATGTATTGTTATTTGTCAT	68	2300
763499	Н/Д	Н/Д	59439	59458	CAACTTCTCCATATAACCAA	52	2301
763500	Н/Д	Н/Д	59592	59611	CTAAAGGATGCAAAGGCATA	23	2302
763501	Н/Д	Н/Д	59685	59704	CGTAGATAGAGTTGGAGACC	76	2303
763502	Н/Д	Н/Д	59788	59807	GTGATATATTTACATATATA	60	2304
763503	Н/Д	Н/Д	59945	59964	TTCCAGCGATCCCACTCCTA	26	2305
763504	Н/Д	Н/Д	60040	60059	TTTTTTTACACTGCTGGTAG	31	2306
763505	Н/Д	Н/Д	60161	60180	TTTAATGACCAGGGAAATGC	19	2307

763506	Н/Д	Н/Д	60418	60437	GGGACCTAAAACTATAAAGC	40	2308
763507	Н/Д	Н/Д	60540	60559	CAAAACCTTAAAAATTATAG	0	2309
763508	Н/Д	Н/Д	60744	60763	AAATCCAGAAATAAAGCTAA	18	2310
763509	Н/Д	Н/Д	60844	60863	CTAGATTACCCAACCTCAAA	4	2311
763510	Н/Д	Н/Д	60972	60991	GACTCCCATCAAAATGCCAC	37	2312
763511	Н/Д	Н/Д	61069	61088	ACAGAAACTAATGAAAACAC	0	2313
763512	Н/Д	Н/Д	61183	61202	GAGCCTTTTACAACAGCTG	61	2314
763513	Н/Д	Н/Д	61282	61301	TTAATTTCAGTAAAGTTTCCA	11	2315
763514	Н/Д	Н/Д	61391	61410	AGCATCCAAACTGCTAAAGA	35	2316
763515	Н/Д	Н/Д	61499	61518	TTTCCCCGAGAACTGGAAT	0	2317
763516	Н/Д	Н/Д	61592	61611	CTGGCATATAAGATACACAC	45	2318
763517	Н/Д	Н/Д	61691	61710	GCAGGAGTAAAAACAAAAAT	29	2319
763518	Н/Д	Н/Д	61966	61985	GTTCCAAAAGATAGAGACAG	37	2320
763519	Н/Д	Н/Д	62059	62078	GTCAGGAAACAAAAAAAGTC	15	2321
763520	Н/Д	Н/Д	62154	62173	CATATATACAAACCTCCTAG	14	2322
763521	Н/Д	Н/Д	62296	62315	AAAGATCTAAACAAGCTCAA	16	2323
763522	Н/Д	Н/Д	62399	62418	CACAAAATACAATACAAAAG	0	2324
763523	Н/Д	Н/Д	62496	62515	AAGATCATACTGTTGCATTC	14	2325
763524	Н/Д	Н/Д	62674	62693	AGGCGGATCACCATAAGTCA	0	2326

Таблица 38

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединен ие Отсутству ет	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижени я	SEQ ID NO
	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	80	33
	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	83	402
	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	69	1639
	Н/Д	Н/Д	70405	70424	TCATTTTCCTTAGTTCCATAT	45	2327
	Н/Д	Н/Д	70498	70517	TCTGCCTTGTTTTTCTTTC	65	2328
	Н/Д	Н/Д	70594	70613	TATATAGTTATATATTTACG	0	2329
	Н/Д	Н/Д	70687	70706	TTTATATTATATTAACCTCTA	13	2330
	Н/Д	Н/Д	70780	70799	GGCTTGTCTCTATCCCCTGT	65	2331
	Н/Д	Н/Д	70908	70927	GCCCCAGCTTCCGGGTCAA	24	2332
	Н/Д	Н/Д	71001	71020	GAAATATTATTTATACTATT	0	2333
	Н/Д	Н/Д	71094	71113	TCTCACAATCACAGAAAACA	31	2334
	Н/Д	Н/Д	71187	71206	GACTGCATTTGTATTCATC	89	2335

763613	Н/Д	Н/Д	71280	71299	AGATTAACAAAATATTAATT	10	2336
763614	Н/Д	Н/Д	71373	71392	TATCATTCTTAACAGAAAAA	20	2337
763615	Н/Д	Н/Д	71471	71490	CTAAGCCATTTTATAACAGG	33	2338
763616	Н/Д	Н/Д	71568	71587	GCCTAACAGGCTATGGACCA	47	2339
763617	Н/Д	Н/Д	71778	71797	CACGGACAGGGATGGTGAGG	52	2340
763618	Н/Д	Н/Д	71871	71890	GTATTGGGCATTATCAGTAA	65	2341
763619	Н/Д	Н/Д	71964	71983	ACTTATCAACACTTAAACTG	23	2342
763620	Н/Д	Н/Д	72074	72093	TAGGTAATTCTAATTTTAAT	6	2343
763621	Н/Д	Н/Д	72201	72220	TACCTAGGTGGTTTCCATAT	46	2344
763622	Н/Д	Н/Д	72294	72313	AATGACAGGGTCTTCTCCTT	58	2345
763623	Н/Д	Н/Д	72295	72314	AAATGACAGGGTCTTCTCCT	66	2346
763624	Н/Д	Н/Д	72296	72315	CAAATGACAGGGTCTTCTCC	60	2347
763625	Н/Д	Н/Д	72297	72316	GCAAATGACAGGGTCTTCTC	76	2348
763626	Н/Д	Н/Д	72298	72317	GGCAAATGACAGGGTCTTCT	68	2349
763627	Н/Д	Н/Д	72299	72318	TGGCAAATGACAGGGTCTTC	83	2350
763628	Н/Д	Н/Д	72300	72319	GTGGCAAATGACAGGGTCTT	77	2351
763629	Н/Д	Н/Д	72301	72320	TGTGGCAAATGACAGGGTCT	89	2352
763630	Н/Д	Н/Д	72302	72321	TTGTGGCAAATGACAGGGTC	73	2353
763631	Н/Д	Н/Д	72408	72427	ACTTTTCTTTTTAGATTCC	67	2354
763632	Н/Д	Н/Д	72630	72649	TTCTCAACTGCCTGAGTAGC	41	2355
763633	Н/Д	Н/Д	72756	72775	TGTGTGGACTGTGTTTTTTG	70	2356
763634	Н/Д	Н/Д	72849	72868	CAGCTTTTTAGTTCCTCCTA	84	2357
763635	Н/Д	Н/Д	72942	72961	TTCCCCTGTGGCAAGAGCAG	47	2358
763636	Н/Д	Н/Д	73035	73054	ATGCTGTTATAAGATGAATG	58	2359
763637	Н/Д	Н/Д	73128	73147	AAATTATTATAATTCACTCT	5	2360
763638	Н/Д	Н/Д	73185	73204	ACTTTCTGTGTGGTATGTTC	74	2361
763639	Н/Д	Н/Д	73186	73205	GACTTTCTGTGTGGTATGTT	76	2362
763640	Н/Д	Н/Д	73187	73206	AGACTTTCTGTGTGGTATGT	88	2363
763641	Н/Д	Н/Д	73188	73207	CAGACTTTCTGTGTGGTATG	86	2364
763642	Н/Д	Н/Д	73189	73208	ACAGACTTTCTGTGTGGTAT	70	2365
763643	Н/Д	Н/Д	73190	73209	GACAGACTTTCTGTGTGGTA	78	2366
763644	Н/Д	Н/Д	73191	73210	AGACAGACTTTCTGTGTGGT	65	2367
763645	Н/Д	Н/Д	73192	73211	CAGACAGACTTTCTGTGTGG	81	2368
763646	Н/Д	Н/Д	73193	73212	TCAGACAGACTTTCTGTGTG	51	2369
763647	Н/Д	Н/Д	73194	73213	TTCAGACAGACTTTCTGTGT	58	2370
763648	Н/Д	Н/Д	73195	73214	CTTCAGACAGACTTTCTGTG	60	2371
763649	Н/Д	Н/Д	73221	73240	TTGTATTGGTGGAGAAAACA	20	2372
763650	Н/Д	Н/Д	73314	73333	GTGTTGAGAATTTTTCATTG	82	2373
763651	Н/Д	Н/Д	73407	73426	TAGCATCTCTAATGTAGTCT	85	2374

763652	Н/Д	Н/Д	73500	73519	GTAGCTGAATTTCTTCAGCA	22	2375
763653	Н/Д	Н/Д	73593	73612	ATTACAGTGAAATGAAACAT	4	2376
763654	Н/Д	Н/Д	73686	73705	AAATACATTTTGCCTCTGTC	55	2377
763655	Н/Д	Н/Д	73779	73798	CTTTAAGACTTTCCTTAGAC	54	2378
763656	Н/Д	Н/Д	73872	73891	TTTGTTTTAAAAGTAGACTT	27	2379
763657	Н/Д	Н/Д	73965	73984	AAAAAGAGATGAAAAGTGTG	22	2380
763658	Н/Д	Н/Д	74058	74077	AGATATGGAGGAGAGTGAAA	28	2381
763659	Н/Д	Н/Д	74159	74178	CTTCCCTCAGCAACAGGCGC	51	2382
763660	Н/Д	Н/Д	74252	74271	GGTCTAGAATCATTCTGAAG	55	2383
763661	Н/Д	Н/Д	74345	74364	AAGGACCTTTCTTCTGAAAG	66	2384
763662	Н/Д	Н/Д	74438	74457	TACACAGAGCACTTCTTATT	41	2385
763663	Н/Д	Н/Д	74531	74550	CTCCCTTTTTCCACATCTA	48	2386
763664	Н/Д	Н/Д	74624	74643	AAATTAAGTGTTAAGCACAC	60	2387
763665	Н/Д	Н/Д	74717	74736	AAATATTTGCTCAGAGACAC	59	2388
763666	Н/Д	Н/Д	74810	74829	GAATAAAAATGTATAACTAT	6	2389
763667	Н/Д	Н/Д	75104	75123	CAGAGCCTGGCCAAAATGGC	33	2390
763668	Н/Д	Н/Д	75197	75216	AGCACTTAAACAGAAAAAAT	27	2391
763669	Н/Д	Н/Д	75290	75309	TCTATTGTATATTAGGTTGA	67	2392
763670	Н/Д	Н/Д	75383	75402	GATGAAGGAAGAATGATTTT	49	2393
763671	Н/Д	Н/Д	75476	75495	GCTAGTTCATTGTATGTGTC	81	2394
763672	Н/Д	Н/Д	75569	75588	ATTGAATAAAAATTTGTATT	0	2395
763673	Н/Д	Н/Д	75943	75962	CCAGGTATAAAAATTTTTTTT	35	2396
763674	Н/Д	Н/Д	76036	76055	GATCTAAGAATACCCCTAGT	25	2397
763675	Н/Д	Н/Д	76129	76148	TTAGATAAAAAGTATACTGT	8	2398
763676	Н/Д	Н/Д	76222	76241	GACAGTTTTCTAATTTTACA	64	2399
763677	Н/Д	Н/Д	76315	76334	GGGTTGGAAATAATACAGAG	43	2400
763678	Н/Д	Н/Д	76408	76427	TTGACCTGCAGTATCTTGAA	28	2401
763679	Н/Д	Н/Д	76501	76520	TACATATTCTTATTCAACTC	46	2402
763680	Н/Д	Н/Д	76594	76613	ATATTATTGATTGTTCTAAA	14	2403

Таблица 39

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соедине ние Отсутству ет	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижени я	SERQ ID NO
	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	57	33
	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	73	402

762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	65	1639
763681	H/Д	H/Д	76687	76706	GGATATTCGATTCAAGAACA	56	2404
763682	H/Д	H/Д	76780	76799	ATAAATTTGGAAGCTAATGT	2	2405
763683	H/Д	H/Д	76873	76892	ACCACATTTTGAAAATAAAG	40	2406
763684	H/Д	H/Д	76966	76985	AGCACAGGAAATTAACATAT	62	2407
763685	H/Д	H/Д	77059	77078	GTAGGTGTGTTTATTTCTAT	66	2408
763686	H/Д	H/Д	77164	77183	CTTTTCATCAGAGATTTTTT	60	2409
763687	H/Д	H/Д	77257	77276	GAAATCTAAAAACAGCAAAG	3	2410
763688	H/Д	H/Д	77350	77369	GACTATTGTTTTAATGTGTT	48	2411
763689	H/Д	H/Д	77443	77462	GGGAGATTTGAGAGAGAGGC	44	2412
763690	H/Д	H/Д	77536	77555	ATAGTGGGCTTATGGTGTAC	51	2413
763691	H/Д	H/Д	77630	77649	ATTTCTCCATTTCTGTCACT	41	2414
763692	H/Д	H/Д	77738	77757	CAGGAGTAAGGACACAGACG	42	2415
763693	H/Д	H/Д	77831	77850	CCTCCAGAAAAGGTTTTTAG	62	2416
763694	H/Д	H/Д	77924	77943	GAATTGAAACTGCTTAGAAG	28	2417
763695	H/Д	H/Д	78027	78046	CCTGACTTTGAATTATTTTG	55	2418
763696	H/Д	H/Д	78120	78139	AAAATCAGATAGCAGTGGTG	36	2419
763697	H/Д	H/Д	78213	78232	AGGGTACAGAAGGAAAGACA	37	2420
763698	H/Д	H/Д	78306	78325	TGAGAGGTGTTTGTGTTTGAA	15	2421
763699	H/Д	H/Д	78399	78418	TGTTGGCAAGCTTGAAGGGA	44	2422
763700	H/Д	H/Д	78495	78514	AATTGAAGGGTTGTAACAGG	29	2423
763701	H/Д	H/Д	78588	78607	GCTGGAAAATTAGTCTGTAG	75	2424
763702	H/Д	H/Д	78681	78700	CATGGCATGGTCTATACATT	62	2425
763703	H/Д	H/Д	78774	78793	AGGTCTCATGGCTGGCAAGT	27	2426
763704	H/Д	H/Д	78867	78886	AAACACTTTATCAAATCTTA	41	2427
763705	H/Д	H/Д	78960	78979	ATCAGAACAAGTTAAACATT	34	2428
763706	H/Д	H/Д	79053	79072	TCTTTTATTCCTGTATCACT	70	2429
763707	H/Д	H/Д	79146	79165	TAGCCTTTTGATCTGTTTTT	56	2430
763708	H/Д	H/Д	79239	79258	TAAGAATTATGTTAAAACCA	16	2431
763709	H/Д	H/Д	79332	79351	CTTAAATTTTAACAATTAAA	0	2432
763710	H/Д	H/Д	79425	79444	AATTTACCCCTAGTAGGCT	57	2433
763711	H/Д	H/Д	79518	79537	AGTAACATTTTGAAATGATG	57	2434
763712	H/Д	H/Д	79611	79630	CCTGTAGTTCAGTTTACTG	63	2435
763713	H/Д	H/Д	79704	79723	AGATATGAAAATTTTCACTT	25	2436
763714	H/Д	H/Д	79797	79816	CTTTTAACTTTAGCTAAATA	0	2437
763715	H/Д	H/Д	79890	79909	AGGACCAAAGCTATGGTTAG	52	2438
763716	H/Д	H/Д	79983	80002	CAAACAAATAACAGCTTTCA	58	2439
763717	H/Д	H/Д	80076	80095	ATAACAAAATTCAGTGCAAC	56	2440
763718	H/Д	H/Д	80169	80188	ACATTTAAAGTTTTAACT	12	2441

763719	Н/Д	Н/Д	80262	80281	GTTTTATAGTTGACAGATGA	53	2442
763720	Н/Д	Н/Д	80355	80374	TCTCTAAATTTGTTGATTTA	26	2443
763721	Н/Д	Н/Д	80448	80467	TGCAGGCACTCACAAACATT	68	2444
763722	Н/Д	Н/Д	80555	80574	ACACCTTTTCTCTTCTTTT	48	2445
763723	Н/Д	Н/Д	80648	80667	ATCTACTGTTTGAAAGGGTG	61	2446
763724	Н/Д	Н/Д	80741	80760	ACATTGCTCAGAGTTCATGT	44	2447
763725	Н/Д	Н/Д	80834	80853	TAGGTACCATCAGAATTTCA	57	2448
763726	Н/Д	Н/Д	80927	80946	TCATTCTCTGCTACAATAAA	43	2449
763727	Н/Д	Н/Д	80987	81006	GAAATTTTCCAGCTAAAAAA	19	2450
763728	Н/Д	Н/Д	80988	81007	TGAAATTTTCCAGCTAAAAA	0	2451
763729	Н/Д	Н/Д	80989	81008	TTGAAATTTTCCAGCTAAAA	47	2452
763730	Н/Д	Н/Д	80990	81009	CTTGAAATTTTCCAGCTAAA	51	2453
763731	Н/Д	Н/Д	80991	81010	TCTTGAAATTTTCCAGCTAA	47	2454
763732	Н/Д	Н/Д	80992	81011	ATCTTGAAATTTTCCAGCTA	45	2455
763733	Н/Д	Н/Д	80993	81012	AATCTTGAAATTTTCCAGCT	59	2456
763734	Н/Д	Н/Д	80994	81013	AAATCTTGAAATTTTCCAGC	60	2457
763735	Н/Д	Н/Д	80995	81014	TAAATCTTGAAATTTTCCAG	23	2458
763736	Н/Д	Н/Д	80996	81015	ATAAATCTTGAAATTTTCCA	24	2459
763737	Н/Д	Н/Д	80997	81016	CATAAATCTTGAAATTTTCC	40	2460
763738	Н/Д	Н/Д	81020	81039	ATTTCTTTCTCAAGCCCAAA	53	2461
763739	Н/Д	Н/Д	81113	81132	TACATTCCTACTGTATTTAC	38	2462
763740	Н/Д	Н/Д	81206	81225	TGCTTTGATATGGCTTGGAG	64	2463
763741	Н/Д	Н/Д	81299	81318	TGGTATGAGTCACATAAGTA	76	2464
763742	Н/Д	Н/Д	81392	81411	CCTAGAAATTTTGCCTTTTC	40	2465
763743	Н/Д	Н/Д	81485	81504	CTGCAGGTTCTGGAGAGCTG	56	2466
763744	Н/Д	Н/Д	81578	81597	TGTTTACTGCCACTATTCAC	53	2467
763745	Н/Д	Н/Д	81681	81700	CTAACTGAACTTTTAAAAAT	4	2468
763746	Н/Д	Н/Д	81774	81793	AATACAATCTATCAGCATTA	53	2469
763747	Н/Д	Н/Д	81868	81887	AATTTTGGAGGAATTTATTT	0	2470
763748	Н/Д	Н/Д	81961	81980	TTGTGCTTCAATAATACCAA	37	2471
763749	Н/Д	Н/Д	82112	82131	TGGGTTTCATGGTGTAGCT	69	2472
763750	Н/Д	Н/Д	82237	82256	GTAGGCTCAGTGCAAACCTCT	57	2473
763751	Н/Д	Н/Д	82330	82349	AGTCTTTTACATTATAATA	28	2474
763752	Н/Д	Н/Д	82423	82442	TAACAGATTTGTGGTGAAAA	52	2475
763753	Н/Д	Н/Д	82516	82535	AACCATAAGAGAGGACAAAC	39	2476
763754	Н/Д	Н/Д	82609	82628	AATGATCTTTAAACATTCA	9	2477
763755	Н/Д	Н/Д	82702	82721	GAGGACAATAAAATGACCTT	70	2478
763756	Н/Д	Н/Д	82810	82829	CTCCTCTCAACTGCCAGCGC	52	2479
763757	Н/Д	Н/Д	82903	82922	TTACTAAGTCATCTGTGAA	19	2480

Таблица 40
Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	75	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	84	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	63	1639
763758	Н/Д	Н/Д	82996	83015	CTTATGAGCTGTTTAGGAAG	45	2481
763759	Н/Д	Н/Д	83089	83108	TGTCAACTCTGCCAATGTGA	56	2482
763760	Н/Д	Н/Д	83183	83202	AATAAATGCTATGTAATTTA	3	2483
763761	Н/Д	Н/Д	83276	83295	GAAGGGTTGCTATGATAGTT	56	2484
763762	Н/Д	Н/Д	83369	83388	TGAATTCTAACCAAAAGCTT	33	2485
763763	Н/Д	Н/Д	83462	83481	GACAAATGTGTCACTTTTTTA	11	2486
763764	Н/Д	Н/Д	83555	83574	AAATTCATGAGGAATGCAAT	41	2487
763765	Н/Д	Н/Д	83648	83667	CATACAATATTTTTGACAGA	50	2488
763766	Н/Д	Н/Д	83741	83760	GTGACGCACATTTACACCAG	61	2489
763767	Н/Д	Н/Д	83834	83853	AAAGATTTTTATCTTAGCCT	42	2490
763768	Н/Д	Н/Д	83927	83946	CCATTTACAAAGATGACCAG	22	2491
763769	Н/Д	Н/Д	84020	84039	TCAAAGTAGTGAATTACATC	51	2492
763770	Н/Д	Н/Д	84113	84132	TGTTTGGACTTATAAACTAT	55	2493
763771	Н/Д	Н/Д	84206	84225	TAATGGGCAAGCAAAAAATT	0	2494
763772	Н/Д	Н/Д	84552	84571	TCATGTTGCCTAGGCTAGAA	58	2495
763773	Н/Д	Н/Д	84645	84664	CTAGATAACATACAATATAA	0	2496
763774	Н/Д	Н/Д	84752	84771	GAGAAATTATTATATTTTAT	0	2497
763775	Н/Д	Н/Д	84845	84864	AGACTACAAAATTGCTAAAA	32	2498
763776	Н/Д	Н/Д	84938	84957	CAAAAAGATTTTTATGGAGT	3	2499
763777	Н/Д	Н/Д	85031	85050	AATTTAAGTTTAAATATTCT	0	2500
763778	Н/Д	Н/Д	85124	85143	CCTCATTTTGCCAGTATTAA	76	2501
763779	Н/Д	Н/Д	85217	85236	ATGGGAAAATTGTGACTGTT	59	2502
763780	Н/Д	Н/Д	85315	85334	GCAAATATATGAATTTTTTA	12	2503
763781	Н/Д	Н/Д	85424	85443	TCATTGGAAAATCTTGAACG	61	2504
763782	Н/Д	Н/Д	85517	85536	ATTTGTAGACCTATGTTGAA	10	2505
763783	Н/Д	Н/Д	85610	85629	GAATAATAAGATTCAGTCAT	56	2506
763784	Н/Д	Н/Д	85703	85722	GAAACCATTAATAATTTTAT	0	2507
763785	Н/Д	Н/Д	85797	85816	TCTAAGTTTTATTAATTAA	0	2508

763786	H/Д	H/Д	85891	85910	ATGATTAGGATTTTTATTTC	1	2509
763787	H/Д	H/Д	85984	86003	TTTATATTTAAATCACACAA	0	2510
763788	H/Д	H/Д	86077	86096	AATTGCTGTTTTAATCATGA	54	2511
763789	H/Д	H/Д	86170	86189	CAGATTTATCTACTTGAAAC	46	2512
763790	H/Д	H/Д	86263	86282	GTAGAGTTTTTGGTCAGTGG	63	2513
763791	H/Д	H/Д	86356	86375	TTTTTGTTCTTGGGATGTTG	53	2514
763792	H/Д	H/Д	86449	86468	TAACCTTTCAACCGTGAAAAA	15	2515
763793	H/Д	H/Д	86542	86561	GTCTGTTTTCTAACTAGCTT	76	2516
763794	H/Д	H/Д	86635	86654	GCACATTGTCAAATAAACAA	61	2517
763795	H/Д	H/Д	86728	86747	CAGGAATTATCCAAAGTCAC	70	2518
763796	H/Д	H/Д	86821	86840	ACCTGGGTAAAGTAAATGGC	38	2519
763797	H/Д	H/Д	86914	86933	CACTGGAGAGACTGTGAAGG	53	2520
763798	H/Д	H/Д	87007	87026	AGCAGCAGATTTCAAAAGGG	69	2521
763799	H/Д	H/Д	87100	87119	TTTGATTGTGGTAATTGGA	36	2522
763800	H/Д	H/Д	87193	87212	TACAAGAGTGGAAATGGCTG	27	2523
763801	H/Д	H/Д	87286	87305	CCGTTACATGCTCTCTAATT	46	2524
763802	H/Д	H/Д	87379	87398	CTCCTGATCTCAATTGAAAT	10	2525
763803	H/Д	H/Д	87472	87491	AAGCCTTCATATACGAGTTT	60	2526
763804	H/Д	H/Д	87565	87584	TATCTCCAGCCTTCACCTCT	13	2527
763805	H/Д	H/Д	87658	87677	TCTCCTTCTTACAAAATCCA	53	2528
763806	H/Д	H/Д	87759	87778	GTTGTTCTTCTTCTTATTAT	58	2529
763807	H/Д	H/Д	87854	87873	GTAAAATTTGAAATAATGA	0	2530
763808	H/Д	H/Д	87940	87959	AGTTGTGACCATGCAATAAA	50	2531
763809	H/Д	H/Д	87941	87960	AAGTTGTGACCATGCAATAA	51	2532
763810	H/Д	H/Д	87942	87961	TAAGTTGTGACCATGCAATA	44	2533
763811	H/Д	H/Д	87943	87962	GTAAGTTGTGACCATGCAAT	65	2534
763812	H/Д	H/Д	87944	87963	AGTAAGTTGTGACCATGCAA	69	2535
763813	H/Д	H/Д	87945	87964	TAGTAAGTTGTGACCATGCA	68	2536
763814	H/Д	H/Д	87946	87965	TTAGTAAGTTGTGACCATGC	55	2537
763815	H/Д	H/Д	87947	87966	ATTAGTAAGTTGTGACCATG	44	2538
763816	H/Д	H/Д	87948	87967	CATTAGTAAGTTGTGACCAT	42	2539
763817	H/Д	H/Д	87949	87968	CCATTAGTAAGTTGTGACCA	71	2540
763818	H/Д	H/Д	87950	87969	CCCATTAGTAAGTTGTGACC	71	2541
763819	H/Д	H/Д	88040	88059	GCTATCAAGACATTATGTAG	58	2542
763820	H/Д	H/Д	88133	88152	ATCTATGAAAGCAAATGTTT	35	2543
763821	H/Д	H/Д	88227	88246	CTTTTTTAAACAAAATACAG	0	2544
763822	H/Д	H/Д	88320	88339	ATGCTACAAGCAGGCACTTA	22	2545
763823	H/Д	H/Д	88413	88432	TCTGTTATCTTAAGAGGCTT	76	2546
763824	H/Д	H/Д	88506	88525	TGGACTTTATTGCTCAAAGC	65	2547

763825	Н/Д	Н/Д	88599	88618	CAGACAAAAACATCCGATAT	28	2548
763826	Н/Д	Н/Д	88692	88711	CCCTAGACAACATCACCTG	9	2549
763827	Н/Д	Н/Д	88785	88804	TGGAAGCCCTGAGGAAGTGG	59	2550
763828	Н/Д	Н/Д	88878	88897	AACAGCAAGGACAATGTCTA	53	2551
763829	Н/Д	Н/Д	88971	88990	GCCATGTGTTATATACTTTG	73	2552
763830	Н/Д	Н/Д	89075	89094	ATTAGGTAGATTTTTTTTAA	0	2553
763831	Н/Д	Н/Д	89169	89188	ATGATGGTGAATAAATTTAA	11	2554
763832	Н/Д	Н/Д	89262	89281	AGAAAATGCTTTAAGCTCAT	57	2555
763833	Н/Д	Н/Д	89355	89374	AAAAGATAAATTGCTAGGTT	16	2556
763834	Н/Д	Н/Д	89452	89471	ACTAATTAATTAGTTGAATA	8	2557

Таблица 41

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижен ия	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	67	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	83	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	76	1639
763835	Н/Д	Н/Д	89545	89564	TCAATTCTCTTTAGAATTTTC	27	2558
763836	Н/Д	Н/Д	89638	89657	AGAGATTCATGCTCATTTAT	45	2559
763837	Н/Д	Н/Д	89731	89750	ATCTATCCACTCTCCTATAG	0	2560
763838	Н/Д	Н/Д	89824	89843	ACTTTTTTATTAGAGCCCCC	14	2561
763839	Н/Д	Н/Д	89917	89936	GACTACATGTCCTTTAAATG	64	2562
763840	Н/Д	Н/Д	90015	90034	AAGACTGCAGGCTTGAGCCA	23	2563
763841	Н/Д	Н/Д	90141	90160	ATGCCACCACATCCCACTTT	21	2564
763842	Н/Д	Н/Д	90312	90331	TGTTATATTTTAAAAGTTTC	0	2565
763843	Н/Д	Н/Д	90439	90458	ATATACACAAAAGCAGATAT	19	2566
	Н/Д	Н/Д	90405	90424			
763844	Н/Д	Н/Д	90500	90519	AAATATATGTGTAAATACAC	0	2567
763845	Н/Д	Н/Д	90593	90612	CTCCCATTCTCTCTCTCTAC	35	2568
763846	Н/Д	Н/Д	90686	90705	CCCAGAAACTAACATCTTCT	48	2569
763847	Н/Д	Н/Д	90779	90798	CAGGAAAAAGAATACTTTCT	34	2570
763848	Н/Д	Н/Д	90945	90964	TCCTGCCACCACACCCACTA	11	2571
763849	Н/Д	Н/Д	91047	91066	TAGCTATAGTGCAATGGCGC	7	2572
763850	Н/Д	Н/Д	91140	91159	TTTCATAACTGTATGATTTG	33	2573
763851	Н/Д	Н/Д	91233	91252	ACCATTAAAAGTTTAGTGGA	43	2574

763852	Н/Д	Н/Д	91326	91345	ATGTGCATGCCAGTGTGTТА	34	2575
763853	Н/Д	Н/Д	91419	91438	GATAAAGAAGGAATGCACA A	34	2576
763854	Н/Д	Н/Д	91520	91539	CTTACTTTCTTGCAAAAGGG	43	2577
763855	Н/Д	Н/Д	91614	91633	GAAAATAAAAAGGCAGCTTT	13	2578
763856	Н/Д	Н/Д	91707	91726	TAATAGTGAATGTTGTTTТА	21	2579
763857	Н/Д	Н/Д	91800	91819	CATGCATCTAAAGATAACTG	33	2580
763858	Н/Д	Н/Д	91893	91912	TCCTAGGCTTTGTCTCTТА	38	2581
763859	Н/Д	Н/Д	91986	92005	TTTAAACTTTATCTTCCTT	35	2582
763860	Н/Д	Н/Д	92079	92098	AGATACTGTTGCCCCAAGТА	48	2583
763861	Н/Д	Н/Д	92172	92191	TACTAAAAAAAACCACTAAC	0	2584
763862	Н/Д	Н/Д	92265	92284	CCACTGTCTAACAATAATG	32	2585
763863	Н/Д	Н/Д	92358	92377	ATGATTGGTGTAAGCGAATG	24	2586
763864	Н/Д	Н/Д	92451	92470	ATTATCCTTCAACAGAGCTA	21	2587
763865	Н/Д	Н/Д	92544	92563	GCCCATCCTTAGATCTTAGT	46	2588
763866	Н/Д	Н/Д	92642	92661	CGAGTGACTCAGTTTCCTТА	64	2589
763867	Н/Д	Н/Д	92735	92754	CCTTCACTTTGGAGGATGCG	37	2590
763868	Н/Д	Н/Д	92828	92847	CCTAGAGGGTGCCTTCCCAG	28	2591
763869	Н/Д	Н/Д	92921	92940	ATATTTACACTGCTTCATAA	3	2592
763870	Н/Д	Н/Д	93014	93033	TTATGACCTGTAATGTACTT	25	2593
763871	Н/Д	Н/Д	93151	93170	CAAAAGACAAGCACACACA C	0	2594
763872	Н/Д	Н/Д	93244	93263	TAAGTATTTTTAGTACTTTA	14	2595
763873	Н/Д	Н/Д	93337	93356	GAGGGACTTTTGCAATTGTC	15	2596
763874	Н/Д	Н/Д	93430	93449	GAATCAAAATAAGAGGTCA A	35	2597
763875	Н/Д	Н/Д	93521	93540	TTTTGAGTTCCAGGGATTCA	54	2598
763876	Н/Д	Н/Д	93522	93541	GTTTTGAGTTCCAGGGATTС	70	2599
763877	Н/Д	Н/Д	93523	93542	TGTTTTGAGTTCCAGGGATT	74	2600
763878	Н/Д	Н/Д	93524	93543	ATGTTTTGAGTTCCAGGGAT	50	2601
763879	Н/Д	Н/Д	93525	93544	AATGTTTTGAGTTCCAGGGA	57	2602
763880	Н/Д	Н/Д	93526	93545	CAATGTTTTGAGTTCCAGGG	57	2603
763881	Н/Д	Н/Д	93527	93546	GCAATGTTTTGAGTTCCAGG	61	2604
763882	Н/Д	Н/Д	93528	93547	AGCAATGTTTTGAGTTCCAG	68	2605
763883	Н/Д	Н/Д	93529	93548	CAGCAATGTTTTGAGTTCCA	70	2606
763884	Н/Д	Н/Д	93530	93549	TCAGCAATGTTTTGAGTTCC	66	2607
763885	Н/Д	Н/Д	93531	93550	TTCAGCAATGTTTTGAGTTC	33	2608
763886	Н/Д	Н/Д	93621	93640	GCATTTCTTAATTTTTTTAT	6	2609
763887	Н/Д	Н/Д	93714	93733	TTGTCTGCTACTATTTTTTC	25	2610

763888	Н/Д	Н/Д	93807	93826	TTTAATATTTATGAATGTGA	15	2611
763889	Н/Д	Н/Д	93900	93919	AAGCCTTTATTTTTTATTGC	8	2612
763890	Н/Д	Н/Д	93993	94012	ATGAGGGCAAGCTGGCTTTT	40	2613
763891	Н/Д	Н/Д	94086	94105	CAAGGAGATTGAGTTTACCA	51	2614
763892	Н/Д	Н/Д	94179	94198	CAAAGCATTCTTGCTTGCTC	50	2615
763893	Н/Д	Н/Д	94272	94291	TAATTTATGTCAGTCATTAA	0	2616
763894	Н/Д	Н/Д	94365	94384	GGCTGCCGAAAGCAGGAAA A	32	2617
763895	Н/Д	Н/Д	94458	94477	TTTAAATGTCACAGCTATTT	15	2618
763896	Н/Д	Н/Д	94551	94570	CTTCCCCTAAATCTCTCTGT	20	2619
763897	Н/Д	Н/Д	94644	94663	AGTTAACAAATTAATGAAAC	10	2620
763898	Н/Д	Н/Д	94993	95012	AACTTCAGTTTTGTGGCGGG	15	2621
763899	Н/Д	Н/Д	95086	95105	CCTGGAAAATGAGGACTTTC	44	2622
763900	Н/Д	Н/Д	95179	95198	ACTGATTAAGAAATGTGAGG	31	2623
763901	Н/Д	Н/Д	95272	95291	TGAAAGCCACCGTGATGAAC	4	2624
763902	Н/Д	Н/Д	95365	95384	AGATTAAAGCGATTCCTGCT	12	2625
763903	Н/Д	Н/Д	95459	95478	CTTAGTATCATCATCATCAC	39	2626
763904	Н/Д	Н/Д	95552	95571	CCCAGAAAATAAGCAGACT G	45	2627
763905	Н/Д	Н/Д	95645	95664	GCAAATACAATATTTGAAAG	0	2628
763906	Н/Д	Н/Д	95738	95757	GATCAGAATGACCAGTGCAC	43	2629
763907	Н/Д	Н/Д	95831	95850	TCAAACCTATAATTTGGTGTC	61	2630
763908	Н/Д	Н/Д	95924	95943	TCTAGAGAATGATTCATCTT	39	2631
763909	Н/Д	Н/Д	96017	96036	TACCCTCTTGCTATACAAAC	30	2632
763910	Н/Д	Н/Д	96110	96129	GATGAAAATTGAAATTTGAT	13	2633
763911	Н/Д	Н/Д	96203	96222	TTAAAAATAACTGTATTTGG	0	2634

Таблица 42

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	74	33
	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	80	402
	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	67	1639
	Н/Д	Н/Д	96296	96315	ATTAACATAAAAACCAAGTCT	7	2635
	Н/Д	Н/Д	96391	96410	CAAAGCTGCAGACCATTTTG	25	2636

763914	H/Д	H/Д	96484	96503	ACAGGCAAAGAATTTTTGAG	35	2637
763915	H/Д	H/Д	96577	96596	AAACAACCTGCTGAGAAGCAG	0	2638
763916	H/Д	H/Д	96670	96689	TTTAATTGCTGTTGTGTGGT	45	2639
763917	H/Д	H/Д	96763	96782	TAAGACATAAATGTCAGAGG	25	2640
763918	H/Д	H/Д	96858	96877	TGAAGATGAAGAAAGGAAAG	2	2641
763919	H/Д	H/Д	96951	96970	GAGCCAATAACAGAGATGAT	36	2642
763920	H/Д	H/Д	97044	97063	AGACTGTTAATGTAGTAGGA	29	2643
763921	H/Д	H/Д	97137	97156	GGACAATTAATTTTGAGGGT	48	2644
763922	H/Д	H/Д	97230	97249	CTTCAGGAGATAAAGGAACC	7	2645
763923	H/Д	H/Д	97323	97342	TTATGCTTCAGGGATGCATA	36	2646
763924	H/Д	H/Д	97416	97435	TTTACTAAGTAATTGGTACT	26	2647
763925	H/Д	H/Д	97509	97528	AAGGCAGCAAAGAGGTAAAA	2	2648
763926	H/Д	H/Д	97602	97621	GGTAAGTCATCAGAGTTCAT	27	2649
763927	H/Д	H/Д	97695	97714	TTGAGTCTGAGATGCCTCCA	34	2650
763928	H/Д	H/Д	97788	97807	TTTGAGCTTGACCAACTAGG	45	2651
763929	H/Д	H/Д	97881	97900	GCAGTTACTGACTTGCTTGA	38	2652
763930	H/Д	H/Д	97974	97993	GCTGCAAGCACACCTGCCTT	36	2653
763931	H/Д	H/Д	98067	98086	AAGAGGAACGCAGAGCTCAG	8	2654
763932	H/Д	H/Д	98160	98179	GAGTATCATGATTTTCTTGC	57	2655
763933	H/Д	H/Д	98253	98272	CAAGCCTGCCAGTCTTTTGA	43	2656
763934	H/Д	H/Д	98346	98365	TATAGGTGCAAACCTACAAGT	35	2657
763935	H/Д	H/Д	98439	98458	GGAATACAGCCAAAACTTG	13	2658
763936	H/Д	H/Д	98532	98551	AGCTACATTCAAGTCTGCAA	57	2659
763937	H/Д	H/Д	98803	98822	CGAATGGGCGGATCACAAGG	7	2660
763938	H/Д	H/Д	98896	98915	AAGAATCGAAACTAAAAACC	9	2661
763939	H/Д	H/Д	98989	99008	AATGTATATCATATATTGTC	57	2662
763940	H/Д	H/Д	99082	99101	GACCCATGCACAGTCATAAT	36	2663
763941	H/Д	H/Д	99175	99194	CGTAAATGTTTCAACTGAAA	45	2664
763942	H/Д	H/Д	99268	99287	GTTGGAAGCTCAGGAGAAAA	56	2665
763943	H/Д	H/Д	99361	99380	TTGTTGAGGAACTGAAATTG	20	2666
763944	H/Д	H/Д	99454	99473	AGTGGGCTTGTGGTATTTGT	7	2667
763945	H/Д	H/Д	99547	99566	GCAAAGGGAGAACAACAAA	0	2668
763946	H/Д	H/Д	99641	99660	CTGTATATAATTTTTTCAAC	35	2669
763947	H/Д	H/Д	99734	99753	ACTAAATGTTTATTTGCATT	44	2670
763948	H/Д	H/Д	99827	99846	GAATTTAAAGAGGAATAAAA	0	2671
763949	H/Д	H/Д	99920	99939	AATTTCAATTATGATTATCGC	64	2672
763950	H/Д	H/Д	100013	100032	TCTTCAAACCTTTTGACCAA	41	2673
763951	H/Д	H/Д	100111	100130	GAAATAAATTGTTCATTTTG	7	2674
763952	H/Д	H/Д	100205	100224	GAAAAAATAGTTTATTATAA	0	2675

763953	Н/Д	Н/Д	100298	100317	TATATGATTTTTTGCAAGGG	41	2676
763954	Н/Д	Н/Д	100394	100413	GTAAAGGAAATGTTTATAT	12	2677
763955	Н/Д	Н/Д	100487	100506	AAATTAATCCTTTCCAAATG	0	2678
763956	Н/Д	Н/Д	100580	100599	AATATTAGTTGTCAAATGTC	42	2679
763957	Н/Д	Н/Д	100673	100692	CTCTTTGAGGAAGTTACTAC	23	2680
763958	Н/Д	Н/Д	100766	100785	AATAACAATAACAGTTAATG	0	2681
763959	Н/Д	Н/Д	100860	100879	GATTATCAAGAAAGATAATG	0	2682
763960	Н/Д	Н/Д	100953	100972	GCTACTTTCTTTCAGTTACC	49	2683
763961	Н/Д	Н/Д	101046	101065	GCCAGAGGACCATAGTGGTT	45	2684
763962	Н/Д	Н/Д	101143	101162	TACTAAGTGAAGTTTGAGGG	18	2685
763963	Н/Д	Н/Д	101236	101255	AGAAAGGCTTTAAGATAGCT	9	2686
763964	Н/Д	Н/Д	101329	101348	AAGGATGGGCTCTGAAGCAG	13	2687
763965	Н/Д	Н/Д	101422	101441	CCCAGGAGTTTGCTCTCAAA	36	2688
763966	Н/Д	Н/Д	101515	101534	AGAGTCTGCTTTCATATTTT	36	2689
763967	Н/Д	Н/Д	101914	101933	TGGAGGCAGGTCTTTTTTTTT	32	2690
763968	Н/Д	Н/Д	102007	102026	ACGATGTGAAGATGGGTCAA	45	2691
763969	Н/Д	Н/Д	102100	102119	TTAAACTATATTCAAATTTG	0	2692
763970	Н/Д	Н/Д	102193	102212	AATGCACAAAGGGAAATCTG	38	2693
763971	Н/Д	Н/Д	102286	102305	AATTAGCTGACTCACCTAAT	4	2694
763972	Н/Д	Н/Д	102379	102398	AGCAAAGAGGTAGTATGCTG	61	2695
763973	Н/Д	Н/Д	102472	102491	GTTTAAATACATTCAACCAT	46	2696
763974	Н/Д	Н/Д	102565	102584	GGTTTGGCAGTGGAGGAGAG	28	2697
763975	Н/Д	Н/Д	102658	102677	CCCTTCTAGCTGTTTCTTTA	40	2698
763976	Н/Д	Н/Д	102831	102850	TATAGAGATGAAGTTTCATT	29	2699
763977	Н/Д	Н/Д	102982	103001	CCCTATTGCCCAGGCTGTAA	21	2700
763978	Н/Д	Н/Д	103075	103094	CTTTAGAGAACCCAGTCTTA	38	2701
763979	Н/Д	Н/Д	103175	103194	ATAGTCACATTGGTGAACGC	33	2702
763980	Н/Д	Н/Д	103268	103287	TTGCTCTCCCTCAGTTATGT	52	2703
763981	Н/Д	Н/Д	103361	103380	TGCTATTATATATGCTAAGC	54	2704
763982	Н/Д	Н/Д	103454	103473	CTGATGATCTCTGGTGCCAC	35	2705
763983	Н/Д	Н/Д	103547	103566	CTACTAACCTGTAAAAGACA	1	2706
763984	Н/Д	Н/Д	103640	103659	ACTTTACAACAAGATAAAAA	0	2707
763985	Н/Д	Н/Д	103733	103752	TCTGGTACAGTCCTACTACC	61	2708
763986	Н/Д	Н/Д	103826	103845	AATATAATTTATAGCATTAC	0	2709
763987	Н/Д	Н/Д	103919	103938	TGAGGCAATATGCAGACGAA	51	2710
763988	Н/Д	Н/Д	104012	104031	TTTAGAAATGCATCAAAGTG	18	2711

Таблица 43

Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров

со смешанными межнуклеозидными связями

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 1	Стоп SEQ ID No: 1	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	240	256	4691	4707	GAATTCCTTTACACCAC	89	33
741410	Н/Д	Н/Д	87946	87962	GTAAGTTGTGACCATGC	90	402
762837	238	257	4689	4708	TGAATTCCTTTACACCACAC	79	1639
763989	Н/Д	Н/Д	104105	104124	CAAACTTTAATTTTTGGGAA	31	2712
763990	Н/Д	Н/Д	104198	104217	TGTATCCAATGCCCCAAAGGA	49	2713
763991	Н/Д	Н/Д	104291	104310	CATTTATTGTTTACATACTC	29	2714
763992	Н/Д	Н/Д	104384	104403	GCAAAACAATATGCATATTT	63	2715
763993	Н/Д	Н/Д	104477	104496	GAGGTCTTGTTTTGGAAAGG	54	2716
763994	Н/Д	Н/Д	104570	104589	TGGATACTCTGATTTCTCTT	76	2717
763995	Н/Д	Н/Д	104663	104682	AGCAAAGGGCATCTGATTCA	46	2718
763996	Н/Д	Н/Д	104756	104775	ACCTTGTTAAAAAGCAAGGT	2	2719
763997	Н/Д	Н/Д	104849	104868	GGAGTGTGTACATAGTGTAG	46	2720
763998	Н/Д	Н/Д	104942	104961	AAAATGAAATCAAGCCCAGA	23	2721
763999	Н/Д	Н/Д	105035	105054	GAGATAGTAGCCAAAAAGAT	22	2722
764000	Н/Д	Н/Д	105128	105147	TTGTTTTGCTGCATTATTGA	42	2723
764001	Н/Д	Н/Д	105221	105240	CAACTTTCACAGCCTTAAAC	38	2724
764002	Н/Д	Н/Д	105314	105333	TTTGGAGCAATGTGATGTTT	40	2725
764003	Н/Д	Н/Д	105407	105426	GAGCTGCAGCAAGTTTTTTC	56	2726
764004	Н/Д	Н/Д	105502	105521	GCTGCTCTTTGAGAAAGTTC	64	2727
764005	Н/Д	Н/Д	105595	105614	AAGAAAAATTGAAATTCAAG	9	2728
764006	Н/Д	Н/Д	105688	105707	AAAATAGCAAGGTTTCATCA	17	2729
764007	Н/Д	Н/Д	105781	105800	TTAAAAAAGATATGCTCATT	12	2730
764008	Н/Д	Н/Д	105874	105893	CACTGCCCCGACATCACCAAT	20	2731
764009	Н/Д	Н/Д	105967	105986	AACCACACTCTTCTAGAATC	41	2732
764010	Н/Д	Н/Д	106060	106079	TAAGGAAATTATCTTTATTC	27	2733
764011	Н/Д	Н/Д	106153	106172	TGTCTTTAGGAATACAATA	55	2734
764012	Н/Д	Н/Д	106246	106265	GCTAATAGCTTATTGGGAAG	47	2735
764013	Н/Д	Н/Д	106339	106358	GGGTTGAATAGCTGATATAA	65	2736
764014	Н/Д	Н/Д	106432	106451	AGACTTAAAAGCTATATTAG	6	2737
764015	Н/Д	Н/Д	106525	106544	TCAGTTCAGTATCTTATATC	68	2738
764016	Н/Д	Н/Д	106618	106637	ACCTTTTATTCTCTCTCTAC	60	2739
764017	Н/Д	Н/Д	106713	106732	TAAAATAAATGAGAAAAACG	2	2740
764018	Н/Д	Н/Д	106806	106825	CCAATATAACAAATGTTAAA	24	2741
764019	Н/Д	Н/Д	106899	106918	GAGTATTCATGACTTGTTTT	53	2742
764020	Н/Д	Н/Д	106999	107018	TGTTATCTATAAAGAAATAT	17	2743

764021	H/Д	H/Д	107092	107111	AATATAACAACAAACACTTC	2	2744
764022	H/Д	H/Д	107185	107204	TATGTTTTTCTGAATATGTG	36	2745
764023	H/Д	H/Д	107278	107297	GCAATTTTCAGGTGTCCTAGT	79	2746
764024	H/Д	H/Д	107434	107453	CCCACATAACTTTTATTACA	42	2747
764025	H/Д	H/Д	107539	107558	CGTGGTTTTGTTTTCCATGG	70	2748
764026	H/Д	H/Д	107641	107660	ATCTATCTAGGTTTGGGTGG	57	2749
764027	H/Д	H/Д	107734	107753	TTATTTCTTTAGGTGTGATG	49	2750
764028	H/Д	H/Д	107827	107846	ATTCTCATTGGGAACCCTAC	40	2751
764029	H/Д	H/Д	107920	107939	GTAAATTGCAACTAAAAAGA	8	2752
764030	H/Д	H/Д	108013	108032	AAACATGTTTCATTGCTTACA	57	2753
764031	H/Д	H/Д	108271	108290	GGTTCTCCTATAGTCCCAGC	58	2754
764032	H/Д	H/Д	108364	108383	ACATGATCGGTGAGGTCAGG	40	2755
764033	H/Д	H/Д	108457	108476	TCGACAATAGGGTTTACGAC	56	2756
764034	H/Д	H/Д	108550	108569	TTAAGTGGGCTATTGTTTAC	39	2757
764035	H/Д	H/Д	108643	108662	ACTATTGATGAAGTTAAGTG	14	2758
764036	H/Д	H/Д	108736	108755	TGCCATAGGACTTAATTCTT	69	2759
764037	H/Д	H/Д	108857	108876	TTGACTTGTTTGTATTAATC	62	2760
764038	H/Д	H/Д	108970	108989	CCTGCAGTAATGGAACAGCG	67	2761
764039	H/Д	H/Д	109063	109082	TGAACTTTGAAGGATGTACA	40	2762
764040	H/Д	H/Д	109156	109175	CTACCCTGTTTGTGTTTGA	15	2763
764041	H/Д	H/Д	109249	109268	TTTTCCATGATTTTGAACT	30	2764
764042	H/Д	H/Д	109342	109361	ACAACAGGGAGAAGGAAACG	17	2765
764043	H/Д	H/Д	109435	109454	ATGACAGAGCTTTTGTGATG	35	2766
764044	H/Д	H/Д	109528	109547	TTCACTTCTTGGTAGATACG	45	2767
764045	H/Д	H/Д	109627	109646	CTAAAAAAAAATCCAAATAAT	14	2768
764046	H/Д	H/Д	109720	109739	AGTAAGAAAAGGTCACACTA	34	2769
764047	H/Д	H/Д	109813	109832	ATTTTCAACAACATGTCTGA	14	2770
764048	H/Д	H/Д	109906	109925	AAAGGTAAGTGAAAATTCAA	29	2771
764049	H/Д	H/Д	109999	110018	CTCAGCCTGAAATGGTCATG	39	2772
764050	H/Д	H/Д	110092	110111	AGACTGAGACTATACATATT	29	2773
764051	H/Д	H/Д	110185	110204	AACTTTATAACCACTTATA	31	2774
764052	H/Д	H/Д	110278	110297	AAAGGTAAAAAGTTTGGAAG	6	2775
764053	H/Д	H/Д	110371	110390	ATTATGTAACAACACTACCTAT	8	2776
764054	H/Д	H/Д	110624	110643	GTTACAATGAAACCCCATCT	29	2777
764055	H/Д	H/Д	110724	110743	TTATTGCTGGGTGCAGTGGT	24	2778
764056	H/Д	H/Д	110817	110836	CCAAAGATATTTTTCACAAG	65	2779
764057	H/Д	H/Д	110910	110929	AAACATTGCGGCAACATGGG	22	2780
764058	H/Д	H/Д	111003	111022	AAATCTTACATATAGGGATG	39	2781
764059	H/Д	H/Д	111097	111116	TCCTTCTTCATTCTAATATT	7	2782

Таблица 44

**Процент снижения мРНК SNCA человека с помощью 5-10-5 МОЕ-гэпмеров
со смешанными межнуклеозидными связями**

Соединение Отсутствует	Старт SEQ ID No: 2	Стоп SEQ ID No: 2	Старт SEQ ID No: 5	Стоп SEQ ID No: 5	Последовательность (5'-3')	% снижения	SEQ ID NO
740410	4691	4707	Н/Д	Н/Д	GAATTCCTTTACACCAC	89	33
741410	87946	87962	Н/Д	Н/Д	GTAAGTTGTGACCATGC	90	402
762837	4689	4708	Н/Д	Н/Д	TGAATTCCTTTACACCACAC	79	1639
764060	Н/Д	Н/Д	38	57	CTTTACACCACACTCTTTCA	23	2783
764061	Н/Д	Н/Д	39	58	CCTTTACACCACACTCTTTC	45	2784
764062	Н/Д	Н/Д	40	59	TCCTTTACACCACACTCTTT	56	2785
764063	Н/Д	Н/Д	41	60	TTCTTTACACCACACTCTT	52	2786
764064	Н/Д	Н/Д	42	61	ATTCCTTTACACCACACTCT	70	2787
764065	Н/Д	Н/Д	43	62	AATTCCTTTACACCACACTC	67	2788

5

Пример 6. Разработка гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями, комплементарными SNCA человека

Были разработаны модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте SNCA человека. Модифицированные олигонуклеотиды в Таблице 45 представляют собой гэпмеры.

- 10 Гэпмеры имеют сегмент центральный гэп», который содержит 2'-дезоксинуклеозиды и фланкирован сегментами «крыло» как на 5'-конце, так и на 3'-конце, содержащими 2'-МОЕ-нуклеозиды и сEt нуклеотиды. Все цитозиновые остатки в каждом гэпмере представляют собой 5'-метилцитозины. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и фосфоротионатные межнуклеозидные связи. В столбце «Последовательность и химическое обозначение»
- 15 указана последовательность, включая 5'-метицитозины, химическая структура сахара и химическая структура межнуклеозидных связей, где индекс «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар; нижний индекс «e» представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный сахар; нижний индекс «k» представляет сEt-модифицированный сахар; индекс «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; нижний индекс «s» представляет собой фосфоротионатную межнуклеозидную связь; и верхний индекс «m»
- 20 перед цитозиновым остатком указывает на 5-метилцитозин. «Старт-сайт» обозначает крайний 5' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. «Стоп-сайт» обозначает крайний 3' нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

- 25 Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенных ниже Таблицах, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты SNCA человека SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 5, как указано. «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100 % комплементарностью.

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные мРНК SNCA человека

155

788856	Н/Д	Н/Д	29459	29475	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ko}$ ${}^mC_{ks}T_{es}{}^mC_e$	2790
788889	Н/Д	Н/Д	29458	29474	$T_{es}T_{eo}T_{eo}G_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ko}$ $T_{es}{}^mC_{es}T_e$	2789
788890	Н/Д	Н/Д	29459	29475	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ko}$ ${}^mC_{es}T_{es}{}^mC_e$	2790
789229	Н/Д	Н/Д	4686	4705	$A_{es}T_{eo}T_{eo}{}^mC_{es}{}^mC_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}G_{es}G_e$	1682
789230	237	256	4688	4707	$G_{es}A_{eo}A_{eo}T_{es}T_{es}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{eo}{}^mC_{eo}A_{es}{}^mC_{es}T_e$	1638
789231	238	257	4689	4708	$T_{es}G_{eo}A_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $sA_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{eo}A_{eo}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_e$	1639
789232	239	258	4690	4709	$A_{es}T_{eo}G_{eo}A_{es}A_{es}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{eo}{}^mC_{eo}A_{es}{}^mC_{es}A_e$	1640
789233	240	259	4691	4710	$A_{es}A_{eo}T_{eo}G_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{eo}{}^mC_{eo}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_e$	1641
789234	Н/Д	Н/Д	29457	29476	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{eo}T_{eo}{}^mC_{es}T_{es}G_e$	1904
789235	Н/Д	Н/Д	4686	4705	$A_{es}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}G_{es}G_e$	1682
789236	237	256	4688	4707	$G_{es}A_{eo}A_{es}T_{es}T_{es}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $s{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{eo}{}^mC_{eo}A_{es}{}^mC_{es}T_e$	1638
789237	238	257	4689	4708	$T_{es}G_{eo}A_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $sA_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{eo}A_{eo}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_e$	1639
789238	239	258	4690	4709	$A_{es}T_{eo}G_{es}A_{es}A_{es}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{eo}{}^mC_{eo}A_{es}{}^mC_{es}A_e$	1640
789239	240	259	4691	4710	$A_{es}A_{eo}T_{es}G_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{eo}{}^mC_{eo}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_e$	1641
789240	Н/Д	Н/Д	29457	29476	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{eo}T_{eo}{}^mC_{es}T_{es}G_e$	1904
789241	Н/Д	Н/Д	4686	4705	$A_{es}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}{}^mC_{eo}T_{es}G_{es}G_e$	1682
789242	237	256	4688	4707	$G_{es}A_{eo}A_{es}T_{es}T_{es}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $s{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}{}^mC_{eo}A_{es}{}^mC_{es}T_e$	1638
789243	238	257	4689	4708	$T_{es}G_{eo}A_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $sA_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{es}A_{eo}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_e$	1639
789244	239	258	4690	4709	$A_{es}T_{eo}G_{es}A_{es}A_{es}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}{}^mC_{eo}A_{es}{}^mC_{es}A_e$	1640
789245	240	259	4691	4710	$A_{es}A_{eo}T_{es}G_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}{}^mC_{eo}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_e$	1641

789246	Н/Д	Н/Д	29457	29476	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{es}T_{eo}{}^mC_{es}T_{es}G_e$	1904
806693	Н/Д	Н/Д	29458	29477	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}{}^mC_{es}T_e$	2791
806694	Н/Д	Н/Д	29459	29478	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{eo}T_{eo}{}^mC_{es}T_{es}{}^mC_e$	2792
806695	Н/Д	Н/Д	29460	29479	$A_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}T_e$	2793
806696	Н/Д	Н/Д	29454	29473	$T_{es}T_{eo}G_{es}T_{es}T_{es}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{es}G_{eo}T_{es}T_{es}T_e$	1901
806697	Н/Д	Н/Д	29455	29474	$T_{es}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{es}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{es}T_{eo}G_{es}T_{es}T_e$	1902
806698	Н/Д	Н/Д	29456	29475	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}G_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{es}{}^mC_{eo}T_{es}G_{es}T_e$	1903
806699	Н/Д	Н/Д	29458	29477	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{es}{}^mC_{eo}T_{es}{}^mC_{es}T_e$	2791
806700	Н/Д	Н/Д	29459	29478	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{es}T_{eo}{}^mC_{es}T_{es}{}^mC_e$	2792
806701	Н/Д	Н/Д	29460	29479	$A_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{es}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}T_e$	2793
806708	Н/Д	Н/Д	29454	29473	$T_{es}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}T_e$	1901
806709	Н/Д	Н/Д	29455	29474	$T_{es}T_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_e$	1902
806710	Н/Д	Н/Д	29456	29475	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}G_{es}T_e$	1903
806711	Н/Д	Н/Д	29458	29477	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}{}^mC_{es}T_e$	2791
806712	Н/Д	Н/Д	29459	29478	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{eo}T_{eo}{}^mC_{es}T_{es}{}^mC_e$	2792
806713	Н/Д	Н/Д	29460	29479	$A_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}T_e$	2793
806714	Н/Д	Н/Д	29454	29473	$T_{es}T_{eo}G_{es}T_{es}T_{es}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}T_e$	1901
806715	Н/Д	Н/Д	29455	29474	$T_{es}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{es}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_e$	1902
806716	Н/Д	Н/Д	29456	29475	$T_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}G_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}G_{es}T_e$	1903
827592	Н/Д	Н/Д	19633	19652	$A_{es}{}^mC_{eo}A_{eo}G_{es}A_{es}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}{}^mC_{eo}T_{eo}G_{es}{}^mC_{es}{}^mC_e$	1703

827599	Н/Д	Н/Д	19633	19652	$A_{es}^{mC_{eo}}A_{es}G_{es}A_{es}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^{mC_{eo}}T_{eo}G_{es}^{mC_{es}}^{mC_e}$	1703
827606	Н/Д	Н/Д	19633	19652	$A_{es}^{mC_{eo}}A_{es}G_{es}A_{es}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^{mC_{eo}}T_{eo}G_{es}^{mC_{es}}^{mC_e}$	1703
827607	Н/Д	Н/Д	21224	21243	$G_{es}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{es}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{eo}T_{eo}^{mC_{es}}A_{es}T_e$	1754
827611	Н/Д	Н/Д	23286	23305	$^{mC_{es}}A_{eo}T_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{eo}A_{eo}^{mC_{es}}^{mC_{es}}A_e$	1804
827617	Н/Д	Н/Д	28456	28475	$^{mC_{es}}A_{eo}G_{es}A_{es}^{mC_{es}}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{eo}A_{eo}^{mC_{es}}^{mC_{es}}^{mC_e}$	1887
827630	Н/Д	Н/Д	50920	50939	$G_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}^{mC_{ds}}A_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}T_{eo}G_{eo}^{mC_{es}}A_{es}A_e$	2193
827649	Н/Д	Н/Д	21224	21243	$G_{es}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{es}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{eo}T_{eo}^{mC_{es}}A_{es}T_e$	1754
827653	Н/Д	Н/Д	23286	23305	$^{mC_{es}}A_{eo}T_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{eo}A_{eo}^{mC_{es}}^{mC_{es}}A_e$	1804
827691	Н/Д	Н/Д	21224	21243	$G_{es}T_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{eo}T_{eo}^{mC_{es}}A_{es}T_e$	1754
827695	Н/Д	Н/Д	23286	23305	$^{mC_{es}}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{eo}A_{eo}^{mC_{es}}^{mC_{es}}A_e$	1804
827701	Н/Д	Н/Д	28456	28475	$^{mC_{es}}A_{eo}G_{eo}A_{es}^{mC_{es}}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{eo}A_{eo}^{mC_{es}}^{mC_{es}}^{mC_e}$	1887
827714	Н/Д	Н/Д	50920	50939	$G_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{es}^{mC_{ds}}A_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^{mC_{ds}}T_{eo}G_{eo}^{mC_{es}}A_{es}A_e$	2193

Пример 7. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека *in vitro*, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Так же был протестирован олигонуклеотид 387978 для сравнения. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,55 мкМ, 1,67 мкМ, 5,00 мкМ и 15,00 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. ИК50 рассчитывали по формуле «log(ингибитор) в зависимости от ответа – переменный угловой коэффициент (4 параметра)» с использованием программного обеспечения Prism6.

Таблица 46

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,55 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	15,00 мкМ	
387978	20	44	50	75	3,49
709533	19	51	59	87	2,27
709551	20	41	61	75	2,97
709556	16	30	62	82	3,34
709654	16	47	64	83	2,42
709581	12	31	61	83	3,41
709582	10	34	57	76	3,86
709640	3	22	54	80	4,62
709875	22	45	58	82	2,60
709882	33	41	50	86	2,57
709893	43	70	87	92	0,72
709900	28	50	58	75	2,31
709919	26	55	52	88	2,07
709924	12	36	56	76	3,77
709936	16	39	60	80	3,06
709944	42	72	81	90	0,71
709949	23	35	55	84	3,16
709967	35	65	62	81	1,17
709979	30	56	67	76	1,62

5

Таблица 47

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,55 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	15,00 мкМ	
387978	14	19	57	76	4,58
709543	15	37	61	75	3,35
709544	33	47	71	87	1,61
709550	33	51	53	78	2,12
709573	26	48	64	82	2,08
709579	0	29	67	90	3,19
709580	19	8	58	86	4,49
709856	0	21	48	62	7,15

709592	1	24	51	73	5,29
709597	7	40	62	86	2,96
709651	17	26	45	71	5,65
709873	7	24	74	73	3,40
709891	19	40	62	80	2,82
709892	19	33	67	77	3,01
709897	27	40	55	86	2,67
709898	32	64	87	90	1,04
709909	0	23	59	72	4,70
709953	0	34	55	75	4,29
709966	23	56	78	87	1,51

Таблица 48

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,55 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	15,00 мкМ	
387978	6	42	65	72	3,23
709536	50	68	83	86	<0,55
709548	18	37	59	76	3,33
709549	41	66	82	89	0,81
709555	20	45	53	58	4,93
709560	5	37	60	66	4,28
709572	43	54	64	79	1,12
709578	16	37	56	79	3,44
709591	0	23	50	86	4,64
709596	0	19	51	70	5,83
709632	14	39	65	77	2,97
709668	0	0	8	27	29,96
709788	0	12	40	72	7,11
709878	26	71	78	93	1,09
709879	17	50	84	93	1,66
709890	41	53	72	87	1,13
709915	37	64	65	86	1,07
709940	14	36	67	84	2,80
709977	37	34	49	68	4,04

Таблица 49

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,55 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	15,00 мкМ	
387978	11	30	62	72	3,92
709534	23	48	67	81	2,11
709535	44	80	74	79	<0,55
709547	37	55	61	83	1,42
709558	27	56	56	56	3,29
709563	12	49	64	77	2,61
709565	25	60	68	78	1,62
709571	9	47	59	69	3,45
709576	12	37	69	68	3,28
709588	9	53	84	84	1,73
709625	0	24	47	76	5,44
709727	0	34	49	71	5,14
709751	0	8	27	57	11,73
709877	27	52	75	88	1,56
709881	18	29	58	72	4,10
709883	21	56	76	83	1,63
709894	25	37	76	90	2,08
709895	24	49	77	91	1,67
709912	4	36	54	73	4,32

5 Пример 8. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека *in vitro*, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,48 мкМ, 1,44 мкМ, 4,33 мкМ и 13,00 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®.

15 Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом.

Таблица 50

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,48 мкМ	1,44 мкМ	4,33 мкМ	13,00 мкМ	
740363	7	37	64	89	2,53
740364	28	35	63	83	2,3
740406	45	66	85	83	0,59
740407	46	79	84	93	0,51
740408	68	81	93	95	<0,48
740409	49	70	92	93	0,52
740410	43	70	80	90	0,62
740411	19	63	86	91	1,14
740412	31	68	75	93	0,92
740416	41	63	84	94	0,74
740422	51	69	86	86	0,43
740425	62	75	78	93	н/д
740427	45	75	87	63	<0,48
740429	33	56	72	86	1,16
740430	42	70	90	95	0,65
740432	0	0	0	17	>13
740438	32	54	67	89	1,29
740439	39	61	79	96	0,84
740440	36	55	79	94	1,01

5

Таблица 51

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,48 мкМ	1,44 мкМ	4,33 мкМ	13,00 мкМ	
740410	43	59	76	68	0,68
740414	29	44	69	71	1,91
740431	51	63	68	72	<0,48
740456	39	51	47	70	2,02
740482	30	44	63	70	2,14
740498	47	45	68	74	1,02
740500	46	53	79	78	0,74
740508	10	38	55	70	3,63
740509	44	67	80	85	0,6

740510	24	54	69	83	1,56
740513	19	35	66	44	6,31
740517	5	38	73	61	3,07
740527	0	47	65	80	2,43
740528	11	45	77	83	1,88
740533	12	29	76	81	2,43
740534	21	56	40	5	н/д
740535	7	37	24	62	9,22
740545	32	58	69	81	1,2
740612	0	16	69	65	4,02

Таблица 52

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,48 мкМ	1,44 мкМ	4,33 мкМ	13,00 мкМ	
740140	45	58	69	82	0,75
740585	19	46	66	62	2,70
740601	15	47	61	63	3,05
740604	16	34	45	62	5,64
740608	2	15	59	63	5,13
740610	8	43	58	56	4,49
740615	32	50	59	76	1,81
740625	7	33	49	78	3,88
740649	7	25	54	41	11,78
740650	25	34	54	66	3,80
740654	27	32	50	75	3,45
740668	36	41	53	44	>13
740670	0	40	45	32	>13
740692	21	28	52	65	4,64
740730	42	47	62	78	1,30
740783	36	48	48	74	2,23
740794	33	35	53	37	>13
740801	10	38	58	67	3,62
740802	19	12	55	63	5,73

Таблица 53

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,48 мкМ	1,44 мкМ	4,33 мкМ	13,00 мкМ	
740140	41	52	71	68	1,04
740796	3	28	51	54	6,89
740808	9	32	47	73	4,40
740851	2	21	46	74	5,05
740893	4	24	63	72	3,71
740894	0	20	46	33	>13
740904	6	19	51	72	4,81
740919	23	43	68	90	1,84
740922	0	23	49	63	5,89
740923	0	29	52	79	3,93
740927	8	29	58	82	3,30
740976	16	44	65	72	2,52
740997	0	26	61	74	3,69
741000	25	52	43	68	3,43
741001	34	52	65	78	1,41
741002	14	37	62	69	3,19
741005	6	19	45	65	6,14
741006	54	76	71	78	<0,48
741008	42	54	72	80	0,92

5

Таблица 54

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,48 мкМ	1,44 мкМ	4,33 мкМ	13,00 мкМ	
740140	35	60	71	81	1,03
740939	13	28	60	80	3,21
740941	8	30	38	83	4,55
740972	0	29	64	73	3,43
741009	0	32	52	83	3,62
741321	59	69	79	89	<0,48
741378	21	49	84	86	1,43
741410	57	79	85	92	<0,48
741455	53	69	88	87	<0,48

741472	11	40	61	60	3,83
741473	9	29	53	65	4,76
741477	32	32	50	49	10,65
741483	11	23	53	62	5,42
741487	19	39	72	70	2,36
741502	14	26	51	61	5,58
741514	0	27	41	73	5,34
741516	8	13	63	70	4,29
741525	9	32	58	61	4,70
741540	0	25	41	26	<0,48

Пример 9. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека *in vitro*, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Так же был протестирован олигонуклеотид 397978 для сравнения. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,11 мкМ, 0,33 мкМ, 1,00 мкМ и 3,00 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом.

Таблица 55

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,11 мкМ	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	
740140	16	43	62	90	0,51
741021	19	56	81	93	0,30
741022	28	62	83	87	0,24
741028	28	54	78	94	0,28
741029	36	57	87	83	0,22
741032	23	56	86	93	0,28
741037	26	64	88	89	0,23
741077	34	53	84	89	0,24
741122	30	69	88	87	0,20

741125	25	57	83	91	0,27
741169	34	66	94	96	0,19
741170	34	71	92	93	0,18
741189	35	56	81	95	0,23
741206	32	57	81	94	0,24
741207	26	63	91	96	0,23
741228	23	49	78	90	0,34
741229	10	58	81	95	0,31
741278	28	49	76	92	0,31
741379	22	70	86	93	0,22

Таблица 56

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,11 мкМ	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	
740140	13	38	70	87	0,50
741016	30	42	74	91	0,36
741018	10	32	65	88	0,61
741019	14	20	56	86	0,82
741030	17	27	64	89	0,63
741034	12	28	47	80	0,93
741038	14	42	72	91	0,46
741039	63	42	70	93	0,11
741043	13	33	66	83	0,60
741047	29	45	72	94	0,35
741049	18	34	58	84	0,65
741073	4	46	75	93	0,43
741078	23	52	72	92	0,33
741080	15	37	66	78	0,59
741082	18	48	75	95	0,37
741083	17	36	72	82	0,51
741101	18	44	79	92	0,38
741111	0	29	68	88	0,64
741129	5	38	54	77	0,79

5

Таблица 57

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,11 мкМ	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	
740140	39	34	69	81	0,39
741094	3	13	56	78	0,99
741110	5	26	47	66	1,26
741113	27	26	69	76	0,60
741167	16	37	70	79	0,54
741168	23	39	63	84	0,52
741178	29	34	58	77	0,62
741179	22	54	71	89	0,34
741188	0	25	70	77	0,70
741190	18	51	70	78	0,41
741191	23	37	63	82	0,55
741195	0	20	58	81	0,88
741197	20	34	69	76	0,58
741201	6	25	46	81	1,01
741205	14	34	66	87	0,57
741208	13	51	72	82	0,42
741227	8	30	61	78	0,74
741230	10	27	45	73	1,10
741231	0	20	33	82	1,31

Таблица 58

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,11 мкМ	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	
387978	11	0	7	39	>3,0
740140	26	35	52	80	0,67
740432	19	36	53	74	0,77
741187	18	30	60	78	0,72
741214	7	18	52	79	1,00
741220	16	35	49	73	0,91
741234	20	41	71	85	0,45
741241	15	25	53	78	0,88
741246	3	26	54	68	1,06
741280	21	44	62	78	0,52
741301	22	46	66	84	0,44
741315	25	46	68	83	0,40

741320	17	36	65	85	0,55
741329	24	40	61	82	0,53
741330	13	36	69	85	0,55
741335	12	35	60	76	0,72
741368	18	46	72	87	0,42
741373	10	31	58	73	0,83
741393	17	37	67	82	0,54

Пример 10. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека *in vitro*, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Соединение № 387985, ранее описанное в WO 2012/068405, также было протестировано и представляет собой олигонуклеотид для сравнения. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,44 мкМ, 1,33 мкМ, 4,00 мкМ и 12,00 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом.

Таблица 59

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	42	76	86	93	0,56
741140	77	74	96	86	<0,44
762851	24	45	76	93	1,45
762855	16	45	85	90	1,46
762858	25	55	84	96	1,11
762880	9	33	55	85	2,93
762882	75	92	94	90	0,07
762886	39	67	82	84	0,66
762891	25	61	88	93	0,97
762893	31	63	86	95	0,87
762899	42	74	88	82	0,53

762900	69	93	96	97	<0,44
762901	63	86	90	93	<0,44
762924	30	59	82	84	0,97
762926	40	63	80	92	0,72
762930	37	73	85	80	0,62
762932	42	72	94	93	0,58
762953	39	61	85	91	0,76
762969	60	72	86	92	<0,44

Таблица 60

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	58	79	70	75	<0,44
741140	84	93	89	79	>12
762914	80	87	91	95	<0,44
762952	42	74	85	94	0,57
762960	34	54	79	82	1,01
762962	52	81	84	94	<0,44
762965	48	72	91	93	0,48
762987	37	69	86	75	0,65
763002	37	54	79	88	0,94
763019	30	51	77	91	1,19
763032	47	70	84	78	<0,44
763033	68	84	89	86	<0,44
763035	40	69	85	91	0,64
763040	36	67	85	94	0,73
763049	34	68	82	88	0,77
763050	54	87	87	84	<0,44
763052	54	75	85	91	<0,44
763059	4	67	83	89	1,08
763087	51	93	91	94	<0,44

5

Таблица 61

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	

740140	48	60	61	75	н/д
741140	80	84	77	93	н/д
763065	22	55	73	89	1,32
763072	45	66	76	91	0,57
763075	39	58	86	89	0,78
763079	49	74	86	83	<0,44
763081	39	69	70	83	0,68
763084	50	73	75	89	<0,44
763085	57	81	88	83	<0,44
763088	73	72	79	89	<0,44
763102	20	55	77	68	1,51
763142	58	70	79	87	<0,44
763150	44	60	74	84	0,68
763151	39	71	68	82	0,64
763166	52	77	75	84	<0,44
763177	60	64	89	72	<0,44
763182	22	57	67	76	1,49
763196	52	68	86	83	<0,44
763207	49	73	79	82	<0,44

Таблица 62

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	48	66	84	82	0,45
741140	77	88	89	97	<0,44
763145	79	81	74	92	<0,44
763185	31	64	79	86	0,90
763188	36	70	85	90	0,69
763216	41	72	68	94	0,61
763225	54	74	84	93	<0,44
763228	18	53	79	93	1,32
763233	45	68	83	94	0,56
763249	25	48	65	89	1,56
763272	38	60	89	95	0,77
763281	58	74	92	96	<0,44
763291	27	35	67	86	1,92
763299	52	71	83	87	<0,44

763309	43	43	72	76	1,11
763312	45	68	82	94	0,56
763333	12	55	85	81	1,32
763341	34	61	67	89	0,96
763364	51	74	72	90	<0,44

Таблица 63

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	27	47	55	55	3,65
741140	48	56	56	49	<0,44
763295	22	51	64	71	1,88
763305	28	52	54	71	2,05
763348	27	40	51	68	3,12
763355	43	49	51	62	1,77
763359	35	57	61	68	1,32
763360	49	55	71	74	0,55
763370	18	54	61	75	1,93
763373	44	45	69	70	1,09
763384	23	52	40	69	3,43
763391	28	48	55	66	2,49
763393	49	36	50	71	1,96
763394	25	41	71	86	1,68
763418	0	31	57	41	9,00
763434	38	66	50	65	1,04
763440	25	46	49	51	<0,44
763481	34	51	57	69	1,74
763491	32	47	54	64	2,53

5

Таблица 64

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	47	59	54	50	<0,44
741140	62	58	74	68	<0,44
763466	19	47	55	66	2,87

763485	34	49	71	70	1,33
763492	7	44	40	62	5,24
763501	25	36	59	62	3,35
763612	33	44	45	71	2,76
763627	39	62	60	68	0,91
763628	22	48	42	57	<0,44
763629	31	48	53	76	2,00
763634	26	41	44	57	5,83
763640	12	44	31	74	4,70
763641	6	33	51	76	3,58
763643	16	32	49	57	5,74
763645	18	36	55	71	3,22
763650	45	61	46	65	0,83
763651	43	60	64	59	0,62
763671	17	47	43	59	5,08
763741	23	37	61	71	2,64

Таблица 65

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	42	61	84	75	0,65
741140	72	79	92	94	<0,44
762837*	20	37	62	81	2,4
763684	13	44	75	92	1,69
763685	27	64	83	90	0,95
763693	3	15	58	76	3,88
763701	1	38	74	77	2,26
763702	16	37	68	84	2,15
763706	12	48	57	86	2,17
763712	18	50	56	89	1,90
763721	1	37	61	60	3,90
763723	19	42	65	77	2,16
763734	0	22	56	77	3,78
763740	32	47	77	88	1,23
763749	24	61	81	71	1,16
763755	8	45	57	72	2,82
763778	25	59	78	76	1,18

763793	41	71	81	93	0,61
763823	23	60	82	71	1,17

*Значения представляют собой среднее из трех экспериментов

Таблица 66

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов в клетках SH-SY5Y

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	50	59	68	93	0,58
741140	75	64	83	88	н/д
762837	12	37	64	82	2,43
762837	27	33	51	86	2,64
763795	17	42	62	79	2,26
763798	25	43	63	78	2,00
763817	10	38	57	88	2,55
763818	24	53	52	92	1,72
763829	41	68	66	94	0,68
763876	33	65	83	84	0,81
763877	25	49	47	83	2,23
763882	27	57	67	86	1,27
763883	44	63	71	92	0,67
763884	25	42	64	78	2,00
763936	19	31	56	80	2,92
763939	18	27	54	65	4,27
763949	12	28	58	67	3,83
763972	0	36	46	67	4,60
763985	6	28	60	65	3,86

5

Таблица 67

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	41	60	74	82	0,73
741140	79	89	91	87	<0,44
763295	8	38	77	91	1,88
763305	19	52	75	89	1,41
763348	28	62	78	93	0,97

763355	25	61	86	85	0,99
763359	49	76	90	94	0,45
763360	60	86	94	94	<0,44
763370	28	68	89	90	0,83
763373	51	59	79	90	0,51
763384	37	67	85	92	0,70
763391	30	64	79	82	0,94
763393	35	76	84	93	0,67
763394	36	76	83	96	0,65
763418	0	26	54	81	3,52
763434	40	73	91	92	0,60
763440	15	51	74	83	1,57
763481	35	73	84	88	0,68
763491	31	53	80	83	1,11

Таблица 68

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
740140	36	53	69	87	1,08
741140	60	70	87	88	<0,44
763466	27	52	74	80	1,34
763485	36	66	80	87	0,75
763492	9	41	71	87	1,97
763501	24	48	71	79	1,58
763612	37	63	82	90	0,76
763627	41	63	84	82	0,66
763628	44	72	85	86	0,53
763629	29	59	80	85	1,02
763634	22	55	81	92	1,18
763640	34	48	80	88	1,13
763641	21	53	79	82	1,33
763643	35	53	82	82	0,97
763645	0	55	65	84	1,93
763650	46	71	81	92	0,51
763651	40	57	82	86	0,79
763671	0	31	54	76	3,55
763741	32	40	71	73	1,71

Таблица 69

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)				ИК ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
387985	0	22	48	67	5,00
789243	9	38	66	79	2,40
827599	52	71	86	91	0,40

5 Пример 11. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека *in vitro*, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Соединение № 387985, ранее описанное в WO 2012/068405, также было протестировано и представляет собой олигонуклеотид для сравнения. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ, и 20,000 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом.

Таблица 70

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)					ИК ₅₀ (мкМ)
	0,032 мкМ	0,160 мкМ	0,800 мкМ	4,000 мкМ	20,000 мкМ	
762837	0	7	33	76,1	91	1,72
762901	8	33	73	91	93	0,32
762952	0	15	67	81	95	0,57
763002	0	8	47	75	94	1,10
763032	11	35	71	77	96	0,36
763085	0	31	63	83	94	0,47
763364	0	16	51	81	89	0,86
763391	0	14	48	71	91	1,10
788833	0	8	39	77	90	1,31

789239	0	0	14	61	87	3,02
789242	0	1	27	60	85	2,67
789243	0	1	27	64	90	2,25

Таблица 71

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)					ИК ₅₀ (мкМ)
	0,032 мкМ	0,160 мкМ	0,800 мкМ	4,000 мкМ	20,000 мкМ	
387985	0	0	13	54	77	4,20
789243	0	7	31	69	85	1,90
827599	10	34	65	84	91	0,40

5

Пример 12. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека *in vitro*, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках A431. Клетки высевали с плотностью 5000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ и 20,000 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом.

20

Таблица 72

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)					ИК ₅₀ (мкМ)
	0,032 мкМ	0,160 мкМ	0,800 мкМ	4,000 мкМ	20,000 мкМ	
762837	0	6	7	33	51	16,95
762901	1	28	53	60	81	1,20
762952	16	38	59	81	93	0,41
763002	0	6	41	71	87	1,49
763032	12	60	89	96	97	0,13
763085	2	19	75	90	96	0,40

763364	38	57	77	93	97	0,09
763391	5	28	71	92	95	0,37
788833	8	23	53	71	93	0,82
789239	6	0	32	32	45	0,00
789242	0	0	4	32	66	9,78
789243	0	3	13	39	66	8,02

Пример 13. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA макаки-резус *in vitro*, многократные дозы

Некоторые из модифицированных олигонуклеотидов, описанных выше, являются комплементарными для макаки-резус. Перекрестно-реагирующие в отношении человека и обезьяны модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках обезьяны LLC-MK2. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 6,9 нМ, 20,5 нМ, 61,8 нМ, 185,2 нМ, 500,0 нМ, 1700,0 нМ, 5000,0 нМ, и 15000,0 нМ, как указано в таблице ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Концентрация полумаксимального ингибирования (ИК₅₀) каждого олигонуклеотида также представлена в таблице ниже. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом.

Таблица 73

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA макаки-резус с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Соединение №	Ингибирование SNCA (% снижения)								ИК ₅₀ (мкМ)
	6,9 нМ	20,5 нМ	61,8 нМ	185,2 нМ	500,0 нМ	1700,0 нМ	5000,0 нМ	15000,0 нМ	
709534	0	0	0	0	8	46	66	79	2,8
709535	0	0	0	7	28	59	84	90	1,4
709536	0	0	0	16	44	66	78	90	1,1
709883	0	0	0	0	36	61	76	88	1,5
709967	0	0	0	0	8	35	73	90	2,5
741082*	0	0	0	0	0	0	36	78	7,0

*одно несовпадение для макаки-резуса

Пример 14. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA обезьяны *in vitro*, многократные дозы

Некоторые из модифицированных олигонуклеотидов, описанных выше, являются комплементарными для макак-резусов. Перекрестно-реагирующие в отношении человека и обезьяны модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках обезьяны LLC-MK2. Модифицированные олигонуклеотиды с 1-3 несовпадениями к последовательности макака-резуса отмечены в таблице ниже. Клетки высевали с плотностью 20000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,032 мкМ, 0,160 мкМ, 0,800 мкМ, 4,000 мкМ, и 20,000 мкМ, как указано в таблице ниже. После периода обработки, составляющего приблизительно 24 часа, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанным контролем. Как показано в таблицах ниже, уровни мРНК SNCA снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом.

Таблица 74

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA макаки-резус с помощью модифицированных олигонуклеотидов

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)					ИК ₅₀ (мкМ)
	0,032 мкМ	0,160 мкМ	0,800 мкМ	4,000 мкМ	20,000 мкМ	
762837	0	0	5	57	84	3,67
762901	0	18	47	88	98	0,80
762952**	0	0	0	14	53	17,90
763002	12	0	36	85	93	1,23
763032	6	29	63	85	94	0,47
763085*	0	0	28	60	81	2,75
763364*	0	0	28	58	85	2,77
763391	0	3	50	65	87	1,46
788833	0	0	15	59	84	3,30
789239	0	0	3	45	78	5,61
789242	0	0	5	41	78	6,05
789243	0	0	19	56	85	3,28

*одно несовпадение для обезьяны; **два несовпадения для обезьяны

Пример 15. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека в нейронах человека при свободном поглощении, однократная доза

Выбранные модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, тестировали в отношении их влияния на уровни мРНК SCNA в нейронах человека *in vitro* при свободном поглощении.

Нейроны, полученные из ИПСК (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки) человека, высевали с

плотностью 35000 клеток на лунку. Примерно через 24 часа добавляли 20 мкМ модифицированного олигонуклеотида и инкубировали с культивируемыми клетками в течение 7 суток. Через 7 суток из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанными контрольными клетками. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, уменьшали количество мРНК SNCA человека.

10

Таблица 75

Процент снижения мРНК SNCA человека в нейронах человека при свободном поглощении

Номер соединения	% снижения
709897	53
740425	58
741082	98
762836	80
762837	79
762838	75
762839	64
762840	54
762895	60
762896	63
762898	82
762899	86
762900	85
762901	41
762914	74
762948	33
762949	96
762951	45
762952	77
763001	84
763002	82
763003	86
763004	82
763032	88
763033	82
763035	68
763040	71
763050	78
763084	89

763085	95
763087	78
763102	66
763196	56
763207	90
763216	65
763233	68
763364	83
763391	95
763393	81
763813	57
763817	51
763818	61
788815	63
788816	67
788820	63
788821	69
788822	76
788823	81
788824	73
788830	64
788831	67
788832	73
788833	79
788855	83
788856	85
788889	70
788890	47
789235	36
789236	80
789237	61
789239	56
789240	44
789242	81
789243	77
789244	66
789245	59
789246	46

Пример 16. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на SNCA человека в нейронах человека при свободном поглощении, многократные дозы

Выбранные модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, тестировали в отношении их влияния на уровни мРНК SCNA в нейронах человека *in vitro* при свободном поглощении.

Нейроны, полученные из ИПСК человека, высевали с плотностью 35000 клеток на лунку и инкубировали с 247,00 нМ, 740,70 нМ, 2,22 мкМ, 6,66 мкМ или 20,00 мкМ олигонуклеотида. После периода лечения, составляющего 5 суток, из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни мРНК SNCA с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров SNCA человека RTS2621 (описанный выше в Примере 1) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК SNCA корректировали в соответствии с общим содержанием РНК, измеренным с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента снижения количества мРНК SNCA по сравнению с необработанными контрольными клетками. Значение 0 % снижения указывает на то, что соединение не оказывало эффекта или увеличивало концентрации мРНК в клетке. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные SNCA человека, уменьшали количество мРНК SNCA человека.

Таблица 76

Дозозависимое процентное снижение мРНК SNCA человека в нейронах человека при свободном поглощении

Номер соединения	Ингибирование SNCA (% снижения)					ИК ₅₀ (мкМ)
	0,247 мкМ	0,741 мкМ	2,220 мкМ	6,660 мкМ	20,000 мкМ	
709534	0	0	0	3	11	>20
709535	0	0	20	35	51	16,97
709536	0	12	21	55	68	7,01
709883	19	0	22	15	22	>20
709967	0	0	0	0	42	>20
741082	25	25	63	87	95	1,37

Пример 17. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных SNCA человека, у мышей, доза 700 мкг

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, тестировали на мышах для оценки переносимости олигонуклеотидов. Соединение № 387985, ранее описанное в WO 2012/068405, также было протестировано и представляет собой олигонуклеотид для сравнения. Каждой мыши C57/Bl6 дикого типа интрацеребровентрикулярно вводили одну дозу в 700 мкг олигонуклеотида, указанную в таблице ниже. Каждая группа лечения состояла из 4 мышей. Группа из четырех мышей получила PBS в качестве отрицательного контроля. Через 3 часа после инъекции мышей оценивали по 7 различным критериям. Критерии: (1) мышь была в сознании, активной, реагирующей на раздражители; (2) мышь была в положении стоя или была сгорбленной без раздражителей; (3) мышь продемонстрировала любое движение без раздражителей; (4) мышь продемонстрировала движение вперед после поднятия; (5) мышь продемонстрировала любое движение после того, как ее подняли; (6) мышь отреагировала на защемление хвоста; (7) ровное дыхание. Для каждого из 7 критериев мышь получала 0 подбаллов, если она соответствовала критериям, и 1, если она не соответствовала (балл для батареи клинико-функциональных

тестов или батарея КФТ). После того, как для всех 7 критериев была проведена оценка, баллы суммировали для каждой мыши и усредняли в пределах каждой группы лечения. Результаты представлены в таблице ниже.

Таблица 77

Баллы переносимости у мышей при дозе 700 мкг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
PBS	0,0
762836	0,0
762838	0,5
762839	0,8
762840	0,0
762880	5,8
762899	1,8
762900	1,8
762901	0,0
762932	4,5
762952	0,0
762953	2,0
763004	0,0
763052	6,5
763102	3,5
763391	0,0
763392	3,0
763393	4,0
763394	0,8
763811	7,0
763812	5,5
763813	3,8
763814	3,5
763815	6,8
763817	2,0
763818	3,8

Таблица 78

Баллы переносимости у мышей при дозе 700 мкг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
709897	0,0
709940	1,8
740416	1,3

741073	2,5
741168	5,8
741205	0,0
741229	1,0
741301	2,5
741330	3,3
762898	4,5
762949	3,8
762951	1,8
762955	2,3
763035	0,8
763040	2,8
763050	1,5
763079	6,5
763084	2,0
763085	0,8
763087	2,8
763088	4,5
763150	7,0
763151	6,8
763188	6,3
763196	2,0
763216	3,0
763225	6,8
763281	7,0
763299	5,0
763312	2,3
763359	7,0
763384	2,3
763481	5,3
763485	0,0
763650	6,8
762954	6,3

Таблица 79

Баллы переносимости у мышей при дозе 700 мкг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
PBS	0,0
709548	0,0
709632	6,3

740439	3,5
741018	6,8
741038	0,0
762895	3,0
762896	5,0
762897	6,0
762926	3,8
762946	2,0
762947	2,8
762948	1,3
762950	1,3
762956	6,0
763033	0,0

Таблица 80

Баллы переносимости у мышей при дозе 700 мкг

Соединение №	Батарей КФТ, 3 ч
PBS	0,0
788813	2,8
788814	0,8
788815	0,0
788816	0,0
788817	0,0
788818	0,0
788819	4,8
788820	2,3
789229	0,5
789230	0,0
789232	0,0
789233	0,0
789234	4,3
789235	4,3
789236	0,0
789237	0,0
789238	0,0
789239	0,0
789240	6,0
789241	5,0
789242	0,3
789243	0,3

789244	0,0
789245	0,0

Таблица 81

Баллы переносимости у мышей при дозе 700 мкг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
PBS	0,0
762837	0,0
762901	0,0
762952	0,3
763002	0,3
763032	5,0
763085	1,3
763364	1,3
763391	2,3
788833	0,0
789239	0,0
789242	0,0
789243	0,0

5

Таблица 82

Баллы переносимости у мышей при дозе 700 мкг

PBS	0,0
387985	6,0
827592	0,0
827599	0,0
827606	0,0
827607	1,0
827611	0,5
827617	5,5
827630	0,0
827649	3,8
827653	3,3
827691	1,5
827695	0,0
827701	1,0
827714	0,0

Пример 18. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных SNCA человека, у крыс, доза 3 мг

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, тестировали на крысах для оценки переносимости олигонуклеотидов. Соединение № 387985, ранее описанное в WO 2012/068405, также было протестировано и представляет собой олигонуклеотид для сравнения. Каждой крысе линии Спрег-Доули интратекально (ИТ) вводили одну дозу 3 мг олигонуклеотида, указанную в таблице ниже. Каждая группа лечения состояла из 4 крыс. Группа из четырех крыс получила PBS в качестве отрицательного контроля. Через 3 часа после инъекции для каждой крысы оценивали движение в 7 различных частях тела. 7 частей тела: (1) хвост крысы; (2) задняя часть крысы; (3) задние конечности крысы; (4) задние лапы крысы; (5) передние лапы крысы; (6) передняя часть крысы; (7) голова крысы. Для каждой из 7 различных частей тела каждой крысе был присвоен подбалл 0, если часть тела была в движении, или 1, если часть тела была парализована. После оценки каждой из 7 частей тела подбаллы шкалы суммировали для каждой крысы и затем усредняли для каждой группы. Например, если через 3 часа после ИТ введения дозы в 3 мг хвост, голова и все другие части тела крысы двигались, то суммарный балл был бы равен 0. Если через 3 часа после ИТ введения дозы в 3 мг другая крыса не двигала хвостом, но все другие оцениваемые части тела были в движении, то ей присвоили бы 1 балл. Результаты представлены в виде среднего балла для каждой группы лечения.

Таблица 83

Баллы переносимости у крыс при дозе 3 мг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
PBS	0,0
762948	2,3
762949	2,0
762951	0,8
763001	1,3
763002	2,5
763003	2,5
763040	1,0
763050	3,0
763084	4,0
763085	2,0
763087	2,8
763196	3,0
763233	3,3
763391	0,0

Таблица 87

Баллы переносимости у крыс при дозе 3 мг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
PBS	0,3

762946	1,5
762969	0,3
763394	3,5
763813	1,8
763817	4,5
763818	3,0
789235	3,3
789236	0,8
789237*	2,0
789239	0,0
789242	1,0
789243	1,8
789244	0,8
789245	0,5

*Группа 789237 включала 5 крыс

Таблица 85

Баллы переносимости у крыс при дозе 3 мг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
PBS	0,0
762932	5,0
762962	6,0
763485	3,0
789231	2,5
806693	4,5
806694	3,0
806695	5,0
806697	1,3
806698	4,3
806700	5,3
806701	4,0
806714	3,5
806715	2,3
806716	3,5

5

Таблица 86

Баллы переносимости у крыс при дозе 3 мг

Соединение №	Батарея КФТ, 3 ч
PBS	0,0

806708	2,8
806709	2,0
806710	3,3
806711	3,8
806712	3,5
806713	2,8

Таблица 87

Баллы переносимости у крыс при дозе 3 мг

Соединение №	Батарей КФТ, 3 ч
PBS	0,0
762836	2,3
762837	1,0
762838	0,5
762839	0,0
762840	0,0
762895	3,5
762896	2,5
762899	2,8
763032	4,8
763364	3,3
788833	1,0
788890	3,0
763207	2,8
806716*	3,0

*Группа 806716 включала только 2 мыши

5

Таблица 88

Баллы переносимости у крыс при дозе 3 мг

Соединение №	Батарей КФТ, 3 ч
PBS	0,0
762837	1,0
762901	2,8
762952	4,0
763002	3,3
763032	4,5
763085	4,0
763364	4,0
763391	1,3

788833	0,8
789239	0,5
789242	3,0
789243	1,5

Таблица 89
Баллы переносимости у крыс при дозе 3 мг

Соединение №	Батарей КФТ, 3 ч
PBS	0,25
387985	3,8
827592	3,5
827599	2,0
827606	4,0
827607	1,0
827611	2,5
827617	3,0
827630	1,0
827649	5,5
827653	2,4
827691	3,3
827695	1,8
827701	2,5
827714	0,3

5

Пример 19. Эффективность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных SNCA человека, у трансгенных мышей

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, были протестированы на трансгенной мышечной модели SNCA PAC, в которой используется искусственная бактериальная хромосома P1 (PAC), содержащая весь человеческий ген SNCA дикого типа.

10

Лечение

Мыши SNCA PAC были разделены на группы по 4-8 мышей в каждой. Две группы были протестированы с каждым соединением. Группам интрацеребровентрикулярно вводили один болюс олигонуклеотида в дозе 10, 30, 100, 300 или 700 мкг и умерщвляли через две недели. Группа, получавшая инъекцию PBS, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, получавшие олигонуклеотиды.

15

Анализ РНК

Через две недели мышей умерщвляли и выделяли РНК из коркового вещества мозга для измерения экспрессии мРНК SNCA методом ПЦР-анализа в реальном времени с использованием набора зондов и праймеров hSNCA LTS00672 (прямая последовательность TGGCAGAAGCAGCAGGAAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность TCCTTGTTTGGAGCCTACA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда 5'-FAM-CAAAAGAGGGTGTTC-3'MGB, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 16). Результаты представлены в виде процента изменения мРНК по отношению к контролю PBS, нормализованному с помощью циклофилина А.

Как показано в таблице ниже, лечение модифицированными олигонуклеотидами привело к значительному снижению мРНК SNCA по сравнению с контролем PBS. Результаты представляют собой комбинацию двух отдельных исследований. Животных исключили из анализа с использованием ROUT (межквартильный размах) при 1 % для удаления выпадающих значений. В 763085 было 3 животных, исключенных с помощью анализа ROUT, и 1 животное не пережило хирургическое вмешательство. Из 763364 исключили 2 животных с помощью анализа ROUT. Из 763391 исключили одно животное со значением 253 % относительно контроля, и 3 животных не пережили хирургическое вмешательство. Из 789243 исключили 1 животное с помощью анализа ROUT. Из 827599 исключили 4 животных с помощью анализа ROUT.

Таблица 90
Дозозависимый процент снижения мРНК SNCA человека у трансгенных мышей

Соединение №	Доза (мкг)	Кора	
		% снижения	ED50 (мкг)
PBS	-		-
763085	10	0	35
	30	47	
	100	72	
	300	96	
	700	94	
763364	10	35	21
	30	55	
	100	87	
	300	90	
	700	97	
763391	10	17	19
	30	67	
	100	68	
	300	93	
	700	94	
789243	10	35	61
	30	20	
	100	60	

	300	85	
	700	92	
827599	10	1	56
	30	25	
	100	81	
	300	87	
	700	95	

Пример 20. Эффективность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных SNCA человека, у трансгенных мышей

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, были протестированы на трансгенной мышинной модели SNCA PAC, в которой используется искусственная бактериальная хромосома P1 (PAC), содержащая весь человеческий ген SNCA дикого типа.

Лечение

Мыши SNCA PAC были разделены на группы по 10 мышей в каждой. Две группы были протестированы с каждым соединением. Группам интрацеребровентрикулярно вводили один болюс олигонуклеотида в дозе 10, 30, 100, 300 или 700 мкг и умерщвляли через две недели. Группа, получавшая инъекцию PBS, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, получавшие олигонуклеотиды.

Анализ РНК

Через две недели мышей умерщвляли и выделяли РНК из коркового вещества мозга для измерения экспрессии мРНК SNCA методом ПЦР-анализа в реальном времени с использованием набора зондов и праймеров hSNCA LTS00672 (прямая последовательность TGGCAGAAGCAGCAGGAAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность TCCTTGTTTGGAGCCTACA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда 5'-FAM-CAAAAGAGGGTGTCTC-3'MGB, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 16). Результаты представлены в виде процента изменения мРНК по отношению к контролю PBS, нормализованному с помощью циклофилина А.

Как показано в таблице ниже, лечение модифицированными олигонуклеотидами привело к значительному снижению мРНК SNCA по сравнению с контролем PBS. Животных исключили из анализа с использованием ROUT при 1 % для удаления выпадающих значений. Значения в таблице ниже являются средними для 10 животных для всех групп, кроме дозы 700 мкг, которая является средней для 7 животных.

Таблица 91

Дозозависимый процент снижения мРНК SNCA человека у трансгенных мышей

Соединение №	Доза модифицированного олигонуклеотида						ED50 (мкг)
	PBS	10 мкг	30 мкг	100 мкг	300 мкг	700 мкг	
763391	0	36	51	92	94	97	21

Пример 21. Эффективность модифицированных олигонуклеотидов, нацеленных на SNCA человека, у приматов, отличных от человека, 2-недельное исследование

5 Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, дополнительно оценивали на активность у приматов, отличных от человека, (NHP).

Лечение

10 Самки яванского макака были разделены на группы по 4 NHP в каждой. Группам интратекально вводили один болюс в 35 мг модифицированного олигонуклеотида 789243, 763391, 763364, 763085 или 827599. Одна группа NHP получала дозу искусственной спинномозговой жидкости (иСМЖ). Группа, получавшая инъекцию иСМЖ, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, получавшие олигонуклеотиды. Через две недели NHP умерщвляли и ткани собирали для анализа.

Анализ РНК

15 РНК выделяли из различных нервных тканей для анализа экспрессии мРНК SNCA методом ПЦР в реальном времени, как в предыдущем примере. Результаты представлены в виде процента изменения мРНК по отношению к контролю иСМЖ, нормализованному с помощью циклофилина А NHP. Как показано в таблице ниже, лечение модифицированными олигонуклеотидами приводило к снижению мРНК SNCA по сравнению с контролем PBS для некоторых из групп лечения. Поясничный отдел спинного мозга является усредненным для 3 NHP для 763391, потому что для одного образца из поясницы было можно получить
20 только конский хвост, а он не из области поясничного отдела.

Таблица 92
Снижение мРНК SNCA человека у приматов, отличных от человека

Номер соединения	% снижения			
	Поясничный отдел спинного мозга	Фронтальная кора	Грудной отдел спинного мозга	Темпоральная доля
иСМЖ	0	0	0	0
763085*	22	9	9	5
763364*	0	10	0	10
763391	85	50	59	45
789243	38	34	26	3
827599	51	29	32	28

*Эти два олигонуклеотида содержат одно несовпадение с SNCA яванского макака

Пример 22. Эффективность модифицированных олигонуклеотидов, нацеленных на SNCA человека, у приматов, отличных от человека, 13-недельное исследование

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, дополнительно оценивали на активность и переносимость у приматов, отличных от человека, (NHP).

Лечение

Самки яванского макака были разделены на группы по 4 NHP в каждой. Группам интратекально вводили болюс в дозе 35 мг соединения 763391 или соединения 827599 на первые сутки, на 14-е сутки, и затем ежемесячно в общей сложности 5 доз. Одной группе NHP вводили дозы иСМЖ, а не олигонуклеотида. Группа, получавшая инъекцию иСМЖ, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, получавшие олигонуклеотиды. Через неделю после последней дозы NHP умерщвляли и ткани собирали для анализа.

Анализ РНК

РНК выделяли из различных нервных тканей для анализа экспрессии мРНК SNCA методом ПЦР в реальном времени. Результаты представлены в виде процента изменения мРНК по отношению к контролю иСМЖ, нормализованному с помощью циклофилина А обезьяны.

Как показано в таблице ниже, лечение модифицированными олигонуклеотидами привело к снижению мРНК SNCA по сравнению с контролем PBS.

Таблица 93
Снижение мРНК SNCA человека у приматов, отличных от человека

Соединение	% снижения									
	Шейный отдел спинного мозга	Грудной отдел спинного мозга	Поясничный отдел спинного мозга	Двигательная кора	Фронтальная кора	Хвостатое ядро	Миндалевидное тело	Варолиев мост	Средний мозг (уровень черной субстанции)	Путамен
иСМЖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
763391	96	96	97	98	98	57	98	77	83	9
827599	68	80	95	61	72	27	70	41	31	0

Таблица 94
Снижение мРНК SNCA человека у яванских макак

	% снижения
--	------------

Соединение Отсутствует	Ножка мозжечк а	Мозолис тое тело	Задне е кохле арное ядро	Энтори нальная область коры	Гипп окам п	Гипот аламу с	Остро вкова я кора	Продол говаты й мозг (ростра льный и дорсаль ный)	Каудал ьный отдел продолг оватого мозга	Центральное серое вещество
иСМЖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
763391	90	91	47	97	90	78	97	74	90	68
827599	61	67	37	71	25	25	68	38	54	9

Таблица 95
Снижение мПНК SNCA человека у яванских макак

	% снижения									
	Заднемедиальное вентральное ядро / заднелатеральное вентральное ядро	Подуш ка таламус а	Заты лочн ая кора	Кор а боль ших полу шар ий	Темп ораль ная кора	Дорсом едиаль ный таламу с	Бле дн ый ша р	Вент раль ное пере днее ядро / Вент раль ное латер альн ое ядро	Ростра льно- вентра льный отдел продолговат ого мозга	Верхнее двухолм ие
Соединение №										
иСМ Ж	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76339 1	63	96	96	58	97	12	56	45	84	68
82759 9	26	59	58	0	72	0	0	13	52	9

5 Пример 23. Лечение патологии, связанной с SNCA, на модели предварительно сформированных фибрилл (PFF) у мышей дикого типа, профилактическое лечение

Экспериментальная модель

Модель PFF (предварительно сформированная фибрилла) на мышах представляет собой экспериментальную модель, которая была использована для исследования способов лечения болезни Паркинсона, как описано в Luk, et. al., Science. 2012 Nov 16;338(6109):949-53. Одна инъекция в стриатум предварительно сформированных фибрилл SNCA вызывают патологию телец Леви, характерную для болезни Паркинсона.

Модифицированный олигонуклеотид

Соединение № 678363 представляет собой 4-8-5 MOE- и cEt-гэпмер, который на 100 % комплементарен SNCA мыши, имеет последовательность (5'-3') ТТТААТТАСТТССАССА (включена в данный документ как SEQ ID NO: 23), имеющую сахарный мотив (5'-3'): ceeekdddddkeeee; где «d» представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар; «e» представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный сахар; и «k» представляет cEt-модифицированный сахар; и мотив межнуклеозидной связи (5'-3') soossssssooss; где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Протокол эксперимента

В трех группах из двенадцати мышей мыши B6C3F1 дикого типа получали лечение в соответствии с таблицей ниже. 700 мкг модифицированного олигонуклеотида или PBS вводили посредством ICV (интрацеребровентрикулярной) инъекции на 0-е сутки, а предварительно сформированные фибриллы вводили в стриатум на 14-е сутки. На 56-е сутки был проведен тест виса на горизонтальной проволоке для определения двигательной функции, и мышей умерщвляли для мРНК и гистологического анализа. Агрегаты Р-α-Syn в черной субстанции окрашивали и определяли количественно. мРНК SNCA мыши измеряли с помощью ПЦР в реальном времени, как описано выше, с использованием набора зондов и праймеров RTS2956 (прямая последовательность GTCATTGCACCCAATCTCCTAAG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 17; обратная последовательность GACTGGGCACATTGGAAGTGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 18; последовательность зонда CGGCTGCTCTTCCATGGCGACT обозначенная в данном документе как SEQ ID: 19). Уровни мРНК SNCA были нормализованы к циклофилину А и представлены в виде % от уровня мРНК у мышей, получавших PBS. Как показано в таблице ниже, мыши, получавшие модифицированный олигонуклеотид, имели сниженный уровень мРНК SNCA, меньшее количество агрегатов в черной субстанции и улучшенные показатели теста виса на горизонтальной проволоке по сравнению с мышами, получавшими PBS.

Таблица 96

Модель предварительно сформированных фибрилл (PFF) у мышей дикого типа, профилактическое лечение

Группа лечения	Лечение		мРНК SNCA		Среднее кол-во агрегатов в черной субстанции	Продолжительность виса на проволоке (секунды)
	0 сут	14 сут	Средний мозг	стриатум		
Наивный (Наивные)	PBS	отсутствует	90	98	0	192 ± 82

PBS + PFF (PBS)	PBS	PFF	100	100	42	94 ± 69
678363 + PFF (Лечение)	678363	PFF	51	47	0,64	154 ± 64

Пример 24. Лечение патологии, связанной с SNCA, на модели предварительно сформированных фибрилл (PFF) у мыши, постсимптоматическое лечение

Протокол эксперимента

- 5 Три группы из двенадцати мышей B6C3F1 дикого типа получали лечение в соответствии с таблицей ниже. Предварительно сформированные фибриллы вводили в стриатум 0-е сутки, а 700 мкг модифицированного олигонуклеотида или PBS вводили посредством ICV (интрацеребровентрикулярной) инъекции на 14-е сутки. На 56-е сутки был проведен тест виса на горизонтальной проволоке для
- 10 определения двигательной функции, и мышей умерщвляли для мРНК и гистологического анализа. Агрегаты фосфорилированного α -Syn в черной субстанции окрашивали и определяли количественно. мРНК SNCA мыши измеряли, как в предыдущем примере, и нормализовали для мышей, получавших PBS. Как показано в таблице ниже, мыши, получавшие модифицированный олигонуклеотид, имели сниженный уровень мРНК SNCA, и меньшее количество агрегатов в черной субстанции и улучшенные показатели теста виса на
- 15 горизонтальной проволоке по сравнению с мышами, получавшими PBS.

Таблица 97

Модель предварительно сформированных фибрилл (PFF) у мышей дикого типа, постсимптоматическое лечение

Группа лечения	Лечение		мРНК SNCA		Среднее кол-во агрегатов р- α Syn в черной субстанции	Продолжительность виса на проволоке (с)
	0 сут	14 сут	Средний мозг	стриатум		
Наивные (Наивные)	PBS	отсутствует	102	85	0	226 ± 88
PFF + PBS (PBS)	PFF	PBS	100	100	49,4	58 ± 63
PFF + 678363 (Лечение)	PFF	678363	32	32	1,9	132 ± 77

- 20 **Пример 25. Лечение патологии, связанной с SNCA, на модели предварительно сформированных фибрилл (PFF) у мыши, длительное профилактическое лечение**

Протокол эксперимента

- 25 В трех группах из двенадцати мышей мыши B6C3F1 дикого типа получали лечение в соответствии с таблицей ниже. 700 мкг модифицированного олигонуклеотида (контроль или лечение) или PBS вводили посредством ICV (интрацеребровентрикулярной) инъекции на 0-е сутки, предварительно сформированные фибриллы вводили в стриатум на 14-е сутки, и дополнительные 700 мкг модифицированного олигонуклеотида или PBS вводили интрацеребровентрикулярно на 90-е сутки.

Контрольные группы включали группу, получавшую PBS, и группу, получавшую соединение № 676630. Соединение № 676630 представляет собой 5'-10-5 МОЕ-гэпмер, который не комплементарен SNCA мыши, имеет последовательность (5'-3') CCTATAGGACTATCCAGGAA (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2795) и имеет мотив межнуклеозидной связи (5'-3') soooossssssoos, где «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

На 180-е сутки мышей умерщвляли для мРНК и гистологического анализа. Агрегаты фосфорилированного α -Syn и нейритическую патологию в черной субстанции окрашивали и количественно определяли для 6 мышей в каждой группе. Кроме того, для 6 мышей в каждой группе было определено количество ТН (тирозин-гидроксилаза)+ клеток в компактной части черной субстанции (SNpc), которое является показателем гибели дофаминергических нейронов. Результаты представлены относительно группы, получавшей PBS. Как показано в таблице ниже, мыши, получавшие соединение № 677363, имели сниженный уровень мРНК SNCA, меньшее количество агрегатов в черной субстанции и уменьшенную нейритическую патологию в черной субстанции по сравнению с мышами, получавшими PBS и 676630.

Таблица 98

Модель предварительно сформированных фибрилл (PFF) у мышей дикого типа, длительное профилактическое лечение

Группа лечения	Лечение			мРНК SNCA		Среднее кол-во агрегатов р- α Syn в черной субстанции	Среднее кол-во нейрит. патологий в черной субстанции	ТН-клетки (% PBS) в SNpc
	0 сут	14 сут	90 сут	Средний мозг	стриатум			
PFF+PBS	PBS	PFF	PBS	100	100	271	1002	100
676630 (Контроль)	676630	PFF	676630	95	107	160*	580*	99
678363 (Лечение)	678363	PFF	678363	59	70	0,7	51	139

*число является средним для 4 мышей.

Пример 26. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных SNCA человека, у мышей, доза 700 мкг

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, тестировали в сравнении с соединениями № 1233344 и 1233345 (описанных в данном документе ниже) для оценки переносимости олигонуклеотидов.

Соединение № 1233344 представляет собой 15-мерный гэпмер, который комплементарен SNCA (где крайний 5' нуклеозид, на который нацелен гэпмер SEQ ID NO: 1, находится в положении 370), имеющий последовательность (5'-3') CTACATAGAGAACAC (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2796), где каждый из нуклеозидов 1-3, нуклеозида 13 и нуклеозида 14 (5'-3') содержит модификацию сахара LNA, и каждый из нуклеозидов 4-12 и нуклеозид 15 представляют собой дезокси-нуклеозиды, где межнуклеозидные

связи между нуклеозидами представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи. Соединение № 1233344 описывают следующими химическими обозначениями:

$C_{lnas} T_{lnas} A_{lnas} C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} C_{lnas} A_{lnas} C_d$, где

A = адениновое азотистое основание,

C = цитозинное азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминное азотистое основание,

d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротионатная межнуклеозидная связь, и

lna = модифицированный сахар LNA.

Соединение № 1233345 представляет собой 15-мерный гзпмер, который комплементарен SNCA (где крайний 5' нуклеозид, на который нацелен гзпмер SEQ ID NO: 1, находится в положении 372), имеющий последовательность (5'-3') GCCTACATAGAGAAC (включена в данный документ как SEQ ID NO: 2797), где каждый из нуклеозидов 1-3, нуклеозида 13 и нуклеозида 14 (5'-3') содержит модификацию сахара LNA, и каждый из нуклеозидов 4-12 и нуклеозид 15 представляют собой дезоксинуклеозиды, где межнуклеозидные связи между нуклеозидами представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи. Соединение № 1233345 описывают следующими химическими обозначениями:

$G_{lnas} C_{lnas} C_{lnas} T_{ds} A_{ds} C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{lnas} A_{lnas} C_d$ где

A = адениновое азотистое основание,

C = цитозинное азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминное азотистое основание,

d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфоротионатная межнуклеозидная связь, и

lna = модифицированный сахар LNA.

Лечение

Каждой мышце C57BL/6 дикого типа интрацеребровентрикулярно вводили одну дозу в 700 мкг модифицированного олигонуклеотида, указанную в таблице ниже. Каждая группа лечения состояла из 4 мышей. Группа из четырех мышей получила PBS в качестве отрицательного контроля. Через 3 часа после инъекции мышцей оценивали по 7 различным критериям. Критерии: (1) мышца была в сознании, активной, реагирующей на раздражители; (2) мышца была в положении стоя или была согнутой без раздражителей; (3) мышца продемонстрировала любое движение без раздражителей; (4) мышца продемонстрировала движение вперед после поднятия; (5) мышца продемонстрировала любое движение после того, как ее подняли; (6) мышца отреагировала на защемление хвоста; (7) ровное дыхание. Для каждого из 7 критериев мышца получала 0 баллов, если она соответствовала критериям, и 1, если она не соответствовала (балл для батареи клинико-функциональных тестов или батареи КФТ). После того, как для всех 7 критериев была проведена оценка, баллы суммировали для каждой мыши и усредняли в пределах каждой группы лечения. Результаты представлены в таблице ниже.

Таблица 99

Баллы переносимости у мышей при дозе 700 мкг

Соединение №	Батарея КФТ, з ч
PBS	0,0
763085	2,3
763364	2,8
763391	0,0
789243	1,0
827599	1,0
1233345	6,8
1233344	2,3

5

10

15

20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых оснований, которая на по меньшей мере 80 % комплементарна любой из последовательностей азотистых оснований SEQ ID NO: 1-6, при измерении по всей последовательности азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида, и где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара, заменителя сахара и модифицированной межнуклеозидной связи.
2. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность азотистых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16 или 17 азотистых оснований любой из SEQ ID NO: 2193, 1703, 28-1702, 1704 -2192 и 2194-2793.
3. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность азотистых оснований, комплементарную по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежным азотистым основаниям:
- (i) участка азотистых оснований равной длины 50915-50943 в SEQ ID NO: 2;
 - (ii) участка азотистых оснований равной длины 19630-19656 в SEQ ID NO: 2;
 - (iii) участка азотистых оснований равной длины 28451-28491 в SEQ ID NO: 2;
 - (iv) участка азотистых оснований равной длины 48712-48760 в SEQ ID NO: 2;
 - (v) участка азотистых оснований равной длины 23279-23315 в SEQ ID NO: 2;
 - (vi) участка азотистых оснований равной длины 20964-21018 в SEQ ID NO: 2;
 - (vii) участка азотистых оснований равной длины 22454-22477 в SEQ ID NO: 2;
 - (viii) участка азотистых оснований равной длины 72294-72321 в SEQ ID NO: 2;
 - (ix) участка азотистых оснований равной длины 20549-20581 в SEQ ID NO: 2; или
 - (x) участка азотистых оснований равной длины 27412-27432 в SEQ ID NO: 2.
4. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых оснований, которая на по меньшей мере 80 %, 85 %, 90 %, 95 % или 100 % комплементарна любой из последовательностей азотистых оснований SEQ ID NO: 1-6, при измерении по всей последовательности азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что:

(i) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 243, 1601-1603, и 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196 и 2197;

5 (ii) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 1103, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706 и 1707;

(iii) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 1168, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887,
10 1888, 1889, 1890, 1891, 1892 и 1893;

(iv) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 471, 1585-1588, и 2157-2166;

(v) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 164, 1130-1133, и 1797-1810;

15 (vi) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 391, 468, 1112-1116, и 1723-1741;

(vii) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 88, 1123-1126, и 1778-1782;

(viii) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит
20 по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 1323 и 2345-2353;

(ix) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 314 и 1107-1110;

(x) последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере 12 смежных азотистых оснований SEQ ID NO: 468, 1113-1114, и 1163.

25 6. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид.

7. Олигомерное соединение по п. 6, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент.

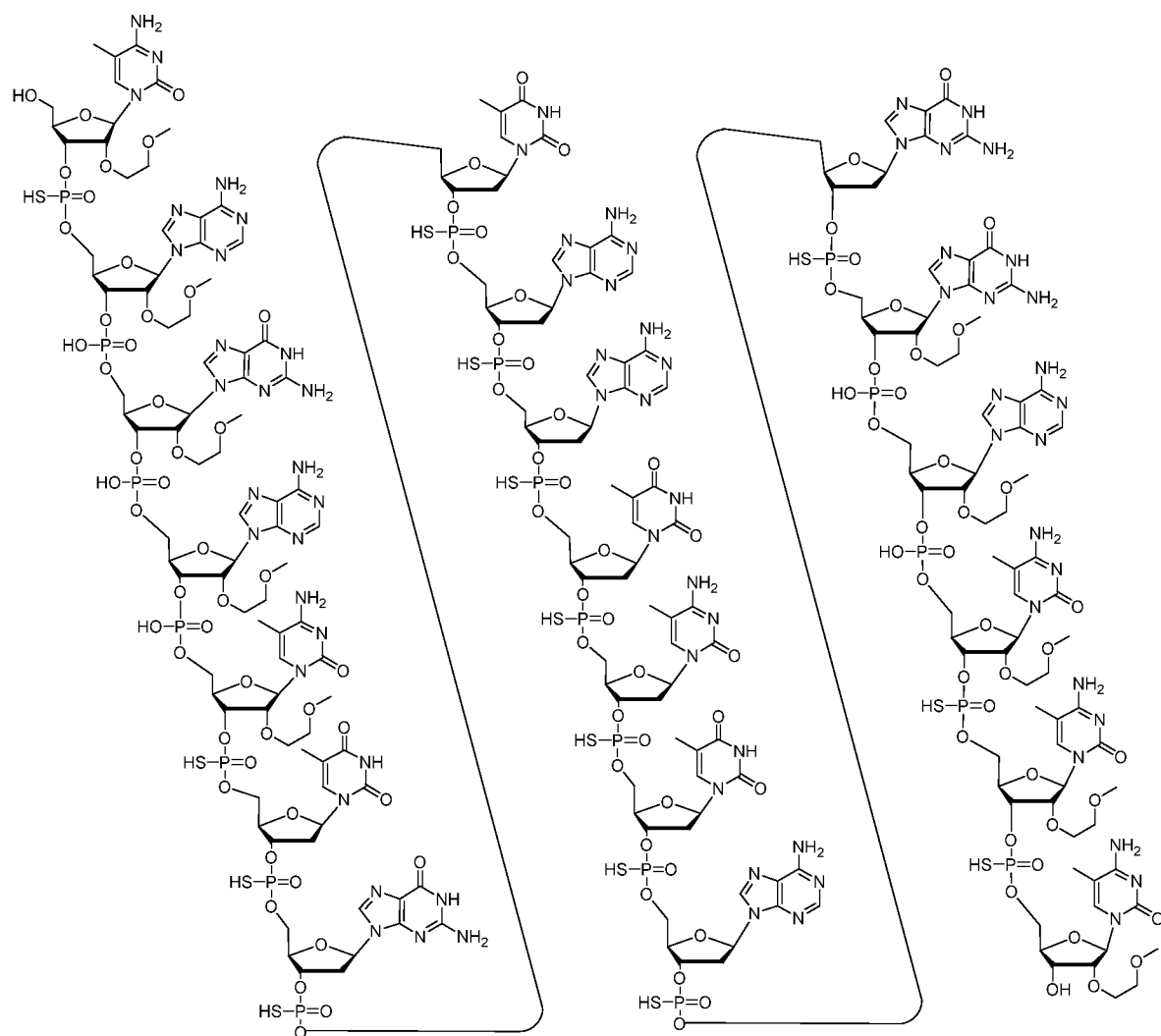
30 8. Олигомерное соединение по п. 7, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.

9. Олигомерное соединение по п. 8, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, имеющий мостик 2'-4', при этом мостик 2'-4' выбирают из $-O-CH_2-$ и $-O-CH(CH_3)-$.
- 5 10. Олигомерное соединение по любому из пп. 6-9, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий небикалический модифицированный сахарный фрагмент.
11. Олигомерное соединение по п. 10, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент, содержащий 2'-МОЕ-модифицированный сахар или 2'-ОМе-модифицированный сахар.
- 10 12. Олигомерное соединение по любому из пп. 6-11, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара.
13. Олигомерное соединение по п. 12, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара, 15 выбранный из морфолина и ПНК.
14. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный мотив, содержащий:
- 5'-область, состоящую из 1-5 связанных нуклеозидов 5'-области;
- центральную область, состоящую из 6-10 связанных нуклеозидов центральной области; и
- 20 3'-область, состоящую из 1-5 связанных нуклеозидов 3'-области; причем
- каждый из нуклеозидов 5'-области и каждый из нуклеозидов 3'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов центральной области содержит немодифицированный 2'-дезоксирибозил сахарный фрагмент.
15. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что модифицированный 25 олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.
16. Олигомерное соединение по п. 15, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.
17. Олигомерное соединение по п. 15 или п. 16, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфотриатную межнуклеозидную связь.
- 30 18. Олигомерное соединение по п. 15 или п. 17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.
19. Олигомерное соединение по любому из пп. 15, 17 или 18, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой или фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, или фосфотриатную межнуклеозидную связь.

20. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одно модифицированное азотистое основание.
21. Олигомерное соединение по п. 20, отличающееся тем, что модифицированное азотистое основание представляет собой 5-метилцитозин.
- 5 22. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30, 12-22, 12-20, 14-20, 15-25, 16-20, 18-22 или 18-20 связанных нуклеозидов.
23. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 или 20 связанных нуклеозидов.
24. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-23, состоящее из модифицированного
10 олигонуклеотида.
25. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-23, содержащее группу конъюгата, содержащую фрагмент конъюгата и линкер конъюгата.
26. Олигомерное соединение по п. 25, отличающееся тем, что группа конъюгата содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 лиганда GalNAc.
- 15 27. Олигомерное соединение по п. 25 или п. 26, отличающееся тем, что линкер конъюгата состоит из одинарной связи.
28. Олигомерное соединение по п. 26, отличающееся тем, что линкер конъюгата является расщепляемым.
29. Олигомерное соединение по п. 28, отличающееся тем, что линкер конъюгата содержит 1-3 линкер-
20 нуклеозида.
30. Олигомерное соединение по любому из пп. 25-29, отличающееся тем, что группа конъюгата присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.
31. Олигомерное соединение по любому из пп. 25-29, отличающееся тем, что группа конъюгата присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.
- 25 32. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-31, содержащее концевую группу.
33. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.
34. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-28 или 30-32, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкер-нуклеозидов.
- 30 35. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из пп. 1-32 или 34.
36. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из пп. 1-34 или олигомерного дуплекса по п. 35.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из пп. 1-34 или олигомерный дуплекс по п. 35 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

38. Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:

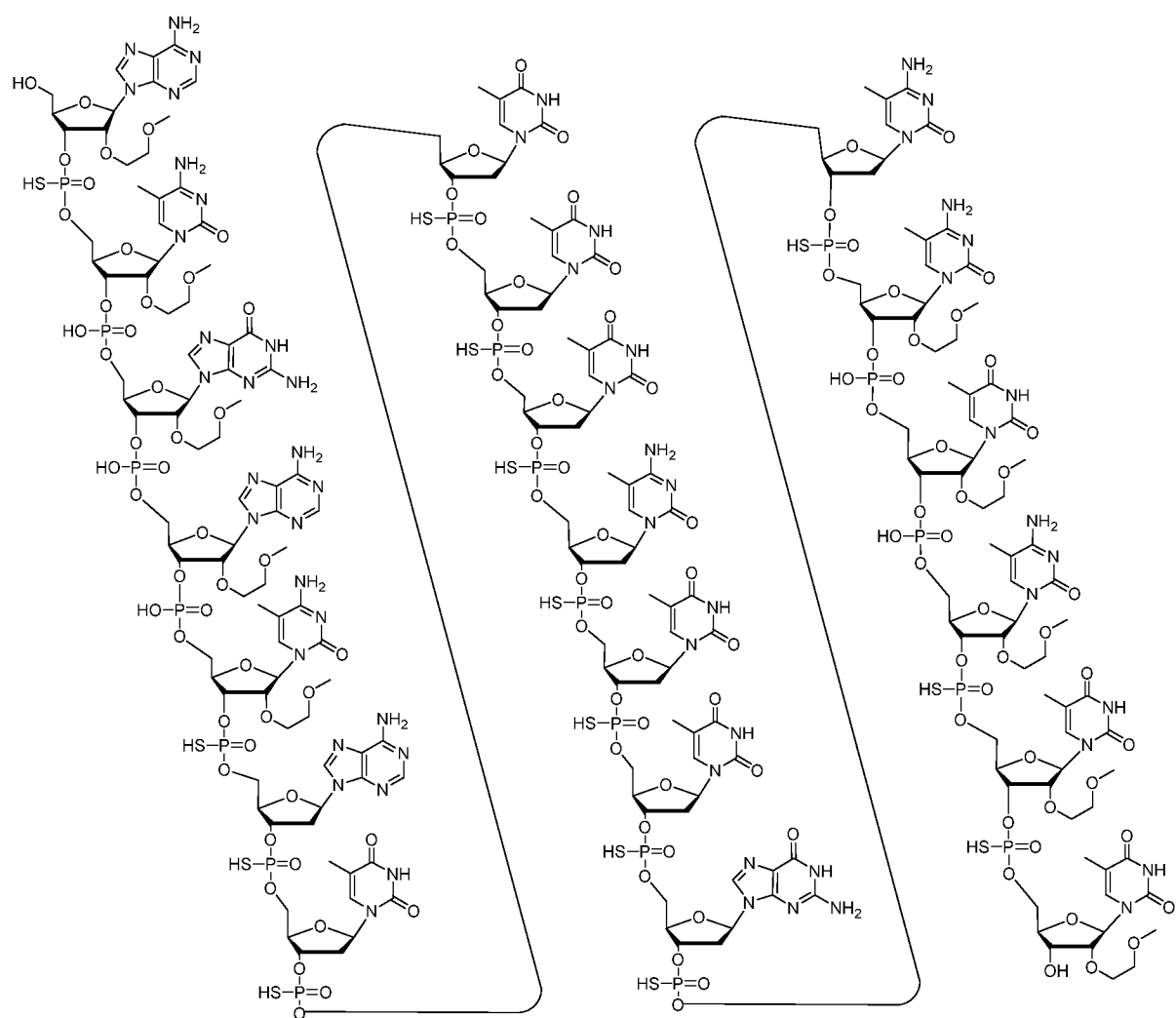


5

(SEQ ID NO: 1887)

или его соль.

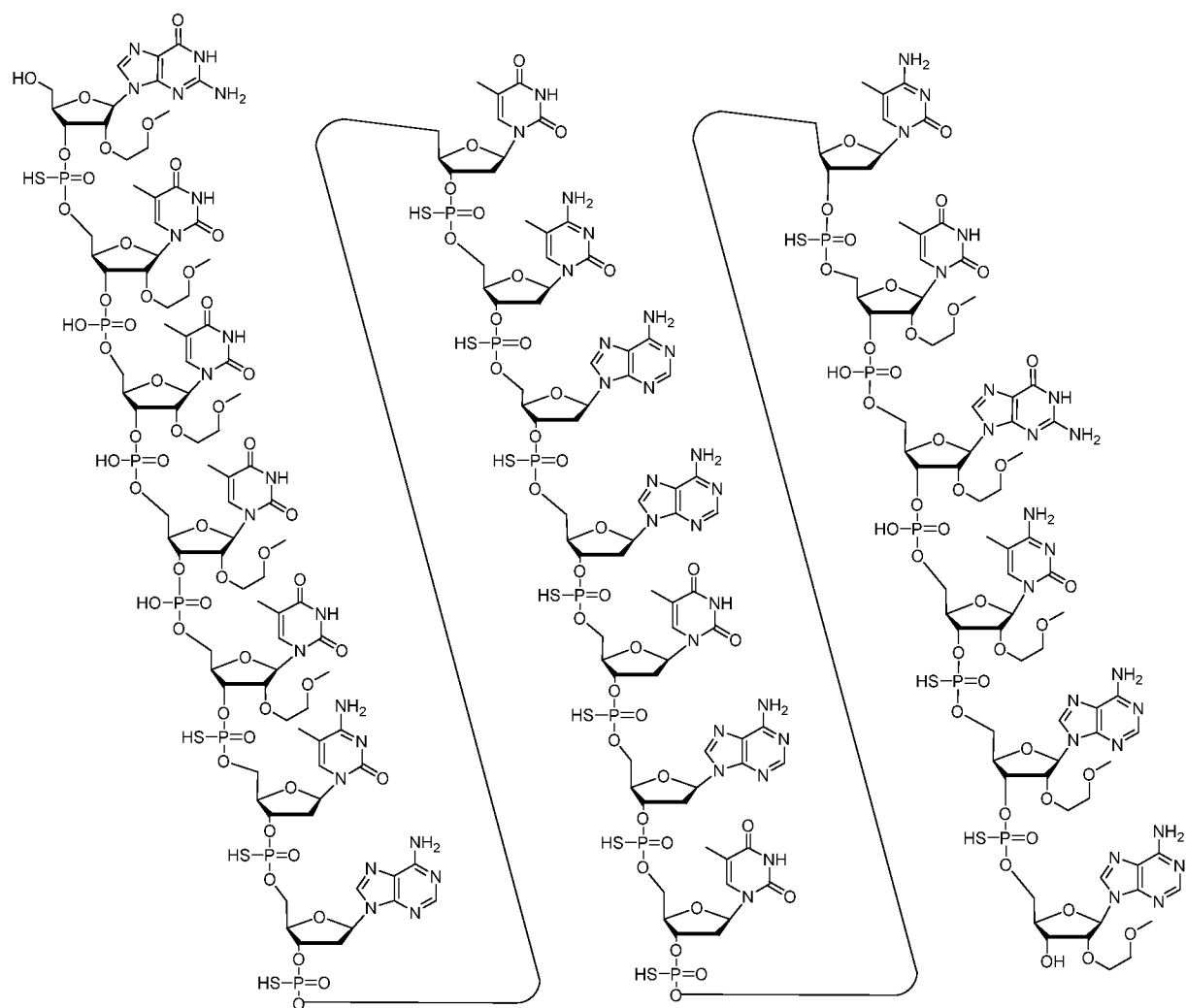
39. Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 2166)

5 или его соль.

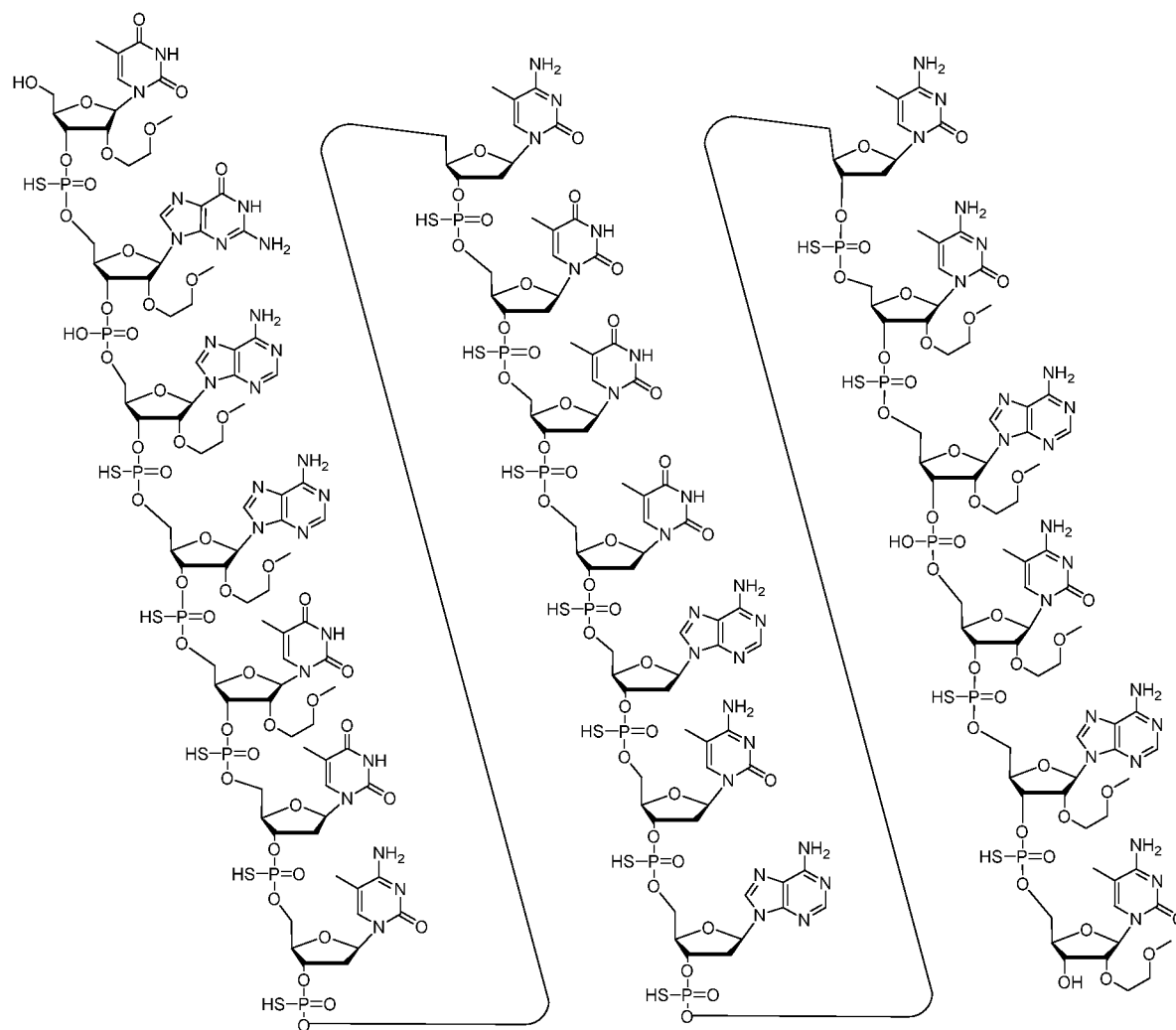
40. Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 2193)

5 или его соль.

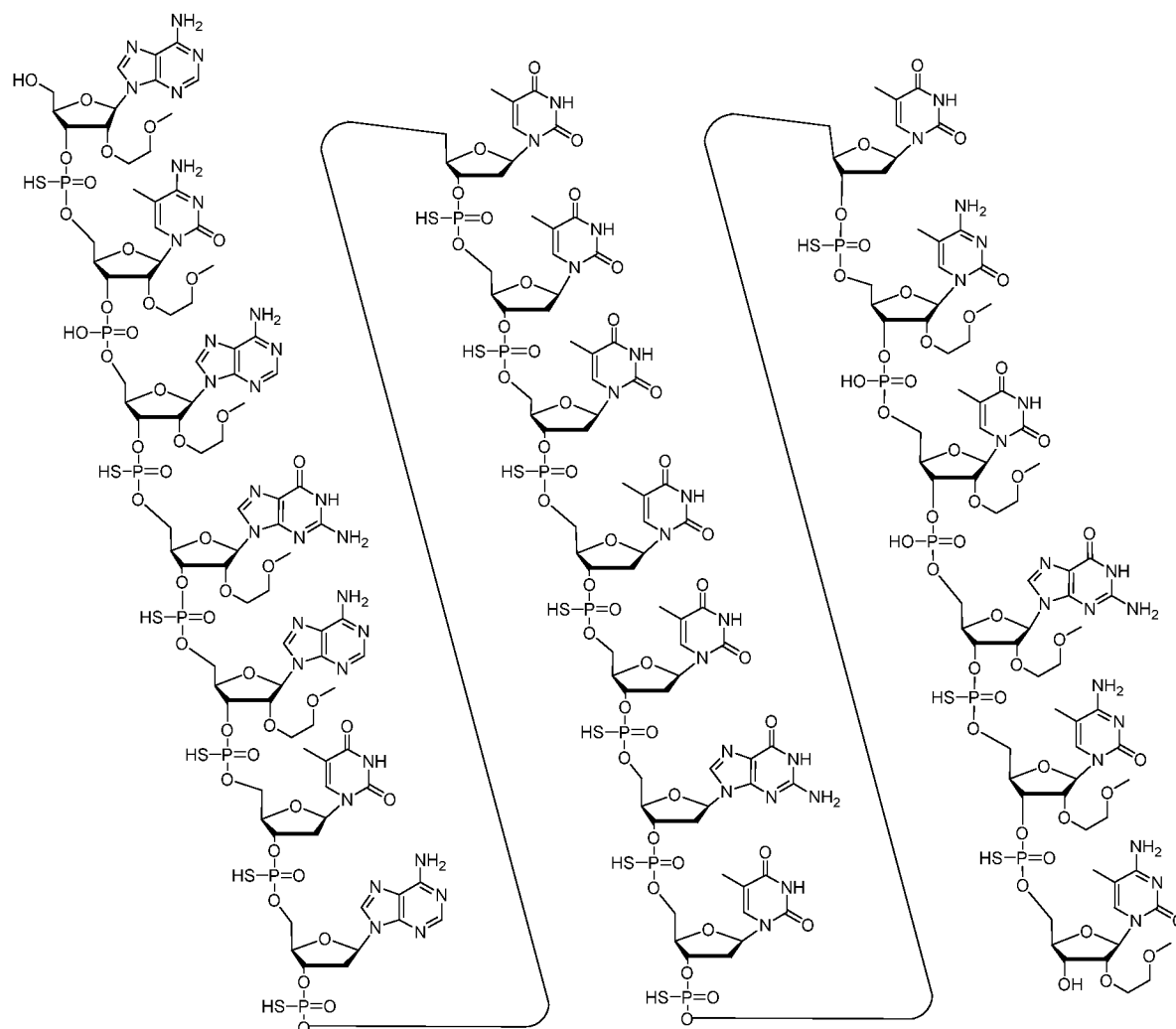
41. Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 1639)

или его соль.

42. Модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:



(SEQ ID NO: 1703)

5 или его соль.

43. Модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 38-42, который представляет собой натриевую соль соединения данной формулы.

44. Хирально обогащенная популяция модифицированного олигонуклеотида по любому из пп. 38-42, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

10

45. Хирально обогащенная популяция по п. 44, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (*Sp*).

15

46. Хирально обогащенная популяция по п. 44, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (*Rp*).

47. Хирально обогащенная популяция по п. 44, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи
- 5 48. Хирально обогащенная популяция по п. 47, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (*Sp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.
49. Хирально обогащенная популяция по п. 47, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (*Rp*) в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.
- 10 50. Хирально обогащенная популяция по п. 47, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (*Rp*) в одной конкретной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и конфигурацию (*Sp*) в каждой из оставшихся фосфоротиоатных межнуклеозидных связей.
- 15 51. Хирально обогащенная популяция по п. 44 или п. 47, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в конфигурациях *Sp*, *Sp*, и *Rp*, в направлении 5'-3'.
52. Хирально обогащенная популяция олигомерных соединений по любому из пп. 1-34, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.
- 20 53. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 38-42 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.
54. Фармацевтическая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость.
- 25 55. Фармацевтическая композиция по п. 52, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция по существу состоит из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости.
56. Способ, включающий введение животному фармацевтической композиции по любому из пп. 37 или 53-55.
- 30 57. Способ лечения заболевания, связанного с SNCA, включающий введение индивидууму, имеющему или подверженному риску развития заболевания, связанного с SNCA, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 37 или 53-55; и таким образом осуществляя лечение заболевания, связанного с SNCA.
58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что заболевание, связанное с SNCA, представляет собой нейродегенеративное заболевание.
- 35 59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой любое из болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, истинной

вегетативной недостаточности, множественной системной атрофии, нейронопатической болезни Гоше и болезни Альцгеймера.

60. Способ по п. 58, отличающийся тем, что по меньшей мере один симптом или признак нейродегенеративного заболевания ослабляют.

5 61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что симптом или признак представляют собой двигательную дисфункцию, агрегацию альфа-синуклеина, нейродегенерацию, снижение когнитивных функций и деменцию.

62. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:

10 mCes AeO Geo AeO mCes Tds Gds Tds Ads Ads Tds mCds Tds Ads Gds Geo AeO mCes mCes mCe (SEQ ID NO: 1887); где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозинное азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

15 T = тиминное азотистое основание,

e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,

d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфотрифосфатная межнуклеотидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеотидная связь.

20

63. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:

Aes mCeO Geo AeO mCes Ads Tds Tds Tds Tds mCds Tds Tds Gds mCds mCeO TeO mCes Tes Te (SEQ ID NO: 2166); где

25 A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозинное азотистое основание,

G = гуаниновое азотистое основание,

T = тиминное азотистое основание,

e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,

30 d = 2'-дезоксирибозный сахар,

s = фосфотрифосфатная межнуклеотидная связь, и

o = фосфодиэфирная межнуклеотидная связь.

35

64. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:

Ges TeO TeO TeO Tes mCds Ads Tds mCds Ads Ads Tds Ads Tds mCds TeO Geo mCes Aes Ae (SEQ ID NO: 2193); где

A = адениновое азотистое основание,

mC = 5'-метилцитозинное азотистое основание,

40 G = гуаниновое азотистое основание,

Т = тиминное азотистое основание,
е = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,
d = 2'-дезоксирибозный сахар,
s = фосфотриоатная межнуклеозидная связь, и
5 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

65. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:

10 Tes Geo Aes Aes Tes Tds mCds mCds Tds Tds Tds Ads mCds Ads mCds mCes Aeo mCes Aes mCe (SEQ ID NO: 1639); где

A = адениновое азотистое основание,
mC = 5'-метилцитозинное азотистое основание,
G = гуаниновое азотистое основание,
Т = тиминное азотистое основание,
15 e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,
d = 2'-дезоксирибозный сахар,
s = фосфотриоатная межнуклеозидная связь, и
o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

20 66. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле:

Aes mCeo Aes Ges Aes Tds Ads Tds Tds Tds Tds Gds Tds Tds mCeo Teo Ges mCes mCe (SEQ ID NO: 1703); где

A = адениновое азотистое основание,
25 mC = 5'-метилцитозинное азотистое основание,
G = гуаниновое азотистое основание,
Т = тиминное азотистое основание,
e = 2'-МОЕ-модифицированный сахар,
d = 2'-дезоксирибозный сахар,
30 s = фосфотриоатная межнуклеозидная связь, и
o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

67. Олигомерное соединение по любому из пп. 62-66, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.

35 68. Олигомерное соединение по любому из пп. 62-66, содержащее группу конъюгата, содержащую фрагмент конъюгата и линкер конъюгата.

69. Олигомерное соединение по п. 68, отличающееся тем, что группа конъюгата содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 лиганда GalNAc.

70. Олигомерное соединение по п. 68 или п. 69, отличающееся тем, что линкер конъюгата состоит из
40 одинарной связи.

71. Олигомерное соединение по п. 70, отличающееся тем, что линкер конъюгата является расщепляемым.
72. Олигомерное соединение по п. 71, отличающееся тем, что линкер конъюгата содержит 1-3 линкер-нуклеозида.
- 5 73. Олигомерное соединение по любому из пп. 68-72, отличающееся тем, что группа конъюгата присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.
74. Олигомерное соединение по любому из пп. 68-72, отличающееся тем, что группа конъюгата присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.
75. Олигомерное соединение по любому из пп. 62-66, содержащее концевую группу.
- 10 76. Олигомерное соединение по любому из пп. 62-66, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.
77. Олигомерное соединение по любому из пп. 62-66, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкер-нуклеозидов.
78. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из пп. 62-66.
- 15 79. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из пп. 62-66 или олигомерного дуплекса по п. 78.
80. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из пп. 62-77 или олигомерный дуплекс по п. 78 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

20

25

30

35