

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044034**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.19

(21) Номер заявки
202192527

(22) Дата подачи заявки
2020.03.13

(51) Int. Cl. **C12N 15/113** (2010.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ KCNT1**

(31) **62/819,344; 62/884,501**

(32) **2019.03.15; 2019.08.08**

(33) **US**

(43) **2021.12.13**

(86) **PCT/US2020/022680**

(87) **WO 2020/190740 2020.09.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Бун Хуинх-Хоа, Фрейер Сьюзан М.
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-B2-7601501**
US-A1-20050288242
US-A1-20140142160

(57) Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК KCNT1 в клетке или у субъекта и в некоторых случаях для снижения количества белка KCNT1 в клетке или у субъекта. Такие соединения, методы и фармацевтические композиции полезны для облегчения по меньшей мере одного симптома или признака неврологического заболевания. Такие симптомы и отличительные признаки включают судороги, энцефалопатию и поведенческие аномалии. Неограничивающими примерами неврологических заболеваний, при которых полезны эти соединения, способы и фармацевтические композиции, являются эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками (EIMFS), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), синдром Веста и синдром Охтахаара.

B1**044034****044034****B1**

Список последовательностей

Данная заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей предоставляется в виде файла под названием BIOL0358WOSEQ_ST25.txt, созданного 9 марта 2020 г., который имеет размер 716 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 РНК калий-натрий-активируемого канала подсемейства Т-члена 1 (KCNT1) в клетке или субъекте, и в некоторых случаях для снижения количества белка KCNT1 в клетке или субъекте. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции полезны для облегчения по меньшей мере одного симптома или признака неврологического заболевания. Такие симптомы и признаки включают, в частности, энцефалопатию, атрофию коры головного мозга, клонус, судороги (эпилепсию) и поведенческие аномалии, такие как агрессия, кататония, психоз и другие нарушения интеллекта. Неограничивающими примерами неврологических состояний, которые можно лечить с помощью соединений, способов и фармацевтических композиций, описанных в данном документе, являются эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками (EIMFS), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE) и эпилептические энцефалопатии с ранним началом, включая синдром Уэста и синдром Охтахары.

Предпосылки

Эпилепсия представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся периодическими отклонениями в мозговой деятельности. В качестве неограничивающего примера, человек, страдающий эпилепсией, часто демонстрирует ненормальное поведение, такое как припадки (неконтролируемые подергивания или подергивания конечностей), потеря сознания, кататония, спутанность сознания и психоз. У людей с эпилепсией могут наблюдаться фокальные или генерализованные припадки. Фокальные припадки поражают определенную область мозга. В отличие от этого, генерализованные припадки затрагивают все области мозга. К сожалению, эпилепсия может начаться в течение первых нескольких месяцев жизни, как это наблюдается у пациентов с EIMFS и ранней детской эпилептической энцефалопатией (EIEE). EIMFS представляет собой тяжелую фармакорезистентную эпилепсию с высокой частотой внезапной неожиданной смерти при эпилепсии. Начало припадков у пациентов с EIMFS часто происходит в первый месяц жизни.

KCNT1, также известный как последовательность, подобная активированному кальцием К + каналу (SLACK), $K_{Ca4.1}$ и Slo2.2, представляет собой субъединицу управляемого натрием калиевого канала, которая образует тетрамерный канал с KCNT2 для опосредования натрий-чувствительного калиевого тока в ряде нейронных клеток. В организме человека экспрессируются две сплайс-изоформы мРНК KCNT1. Эти изоформы могут продуцировать разные белки с разными электрофизическими свойствами, аналогичные вариантам изоформ SLACK, обнаруживаемым у грызунов.

Мутации с усилением функции в KCNT1 могут вызывать несколько типов эпилепсии, включая ADNFLE и EIMFS. На сегодняшний день все мутации KCNT1, обнаруженные у пациентов с эпилепсией, представляют собой миссенс-мутации, которые приводят к усилению функции белка KCNT1. Эти миссенс-мутации приводят к повышению активности калиевого канала и увеличению пикового калиевого тока. Примерно 42-50% случаев EIMFS обусловлены усилением функциональных мутаций KCNT1.

Сущность изобретения

В настоящее время существует недостаток приемлемых вариантов лечения младенческих энцефалопатий и эпилепсий. Таким образом, эти состояния представляют собой высокую неудовлетворенную потребность. Кроме того, существует множество случаев эпилепсии, которые являются фармакорезистентными, в результате чего у пациентов практически нет терапевтических возможностей. Поэтому целью настоящего документа является обеспечение соединений, способов и фармацевтических композиций для лечения таких заболеваний.

В данном документе предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК KCNT1 и, в некоторых вариантах осуществления, для снижения количества или активности белка KCNT1 в клетке или у субъекта. В определенных вариантах осуществления, субъектом является ребенок. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется неврологическое заболевание. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание включает энцефалопатию. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание включает эпилепсию. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой EIMFS. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой ADNFLE. В определенных вариантах осуществления соединения, пригодные для снижения количества или активности РНК KCNT1, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, пригодные для снижения экспрессии KCNT1 RNA, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды.

Также в данном документе предложены способы, пригодные для облегчения по меньшей мере одного симптома или признака неврологического заболевания. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой EIMFS. В определенных вариантах осуществления

неврологическое заболевание представляет собой ADNFLE. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один симптом или признак выбирают из припадков, повреждения мозга, демиелинизации, гипотонии, микроцефалии, депрессии, тревоги, когнитивной функции. В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, применимы для уменьшения возникновения припадков. В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, применимы для уменьшения тяжести припадков.

Подробное описание сущности изобретения

Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не являются ограничительными. В контексте данного документа использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. В данном контексте использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включает" и "включенный", не является ограничивающим. 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 описании, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет. Все документы или части документов, процитированные в данной заявке, включая, но не ограничиваясь, патенты, заявки на патенты, статьи, книги и трактаты, прямо, а также в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки в отношении частей документа, обсуждаемых в данном тексте.

Определения

Если не представлены конкретные определения, номенклатура, используемая в связи с описанными здесь процедурами и методиками аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, хорошо известна и широко используется в данной области. Там, где это разрешено, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, а также другие данные, упоминаемые в раскрытии, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Если не указано иное, приведенные ниже термины имеют следующие значения.

Определения.

В контексте данного документа термин "2'-дезоксинуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-Н(Н) дезоксирибозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид и содержит фрагмент 2'-β-D-дезоксирибозил сахара, который имеет β-D-конфигурацию, как обнаружено в встречающихся в природе дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид или нуклеозид, включающий немодифицированный 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, может включать модифицированное нуклеотидное основание или может включать нуклеотидное основание РНК (урацил).

В контексте данного документа термин "2'-МОЕ" или "2'-МОЕ-сахарный фрагмент" означает группу 2'-ОСН₂СН₂ОСН₃ вместо 2'-ОН группы фрагмента рибозильного сахара. "МОЕ" означает метоксиэтил.

В контексте данного документа термин "2'-МОЕ нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ сахарный фрагмент.

В контексте данного документа термин "2'-ОМе" или "2'-О-метилсахарный фрагмент" означает 2'-ОСН₃ группу вместо 2'-ОН группы рибозильного сахарного фрагмента.

В контексте данного документа термин "2'-ОМе нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-ОМе сахарный фрагмент.

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.

В контексте данного документа термин "5-метилцитозин" означает цитозин, модифицированный метальной группой, присоединенной в положении 5. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное азотистое основание.

В контексте данного документа термин "введение" означает обеспечение фармацевтического агента субъекту.

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 со-

единение, 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.

Используемый в данном документе термин "бициклический нуклеозид" или "BNA" 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 изобретения первое кольцо бициклического сахарного фрагмента представляет собой фуранозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления изобретения бициклический сахарный фрагмент не содержит фуранозильный фрагмент.

В контексте данного документа термин "расщепляемый фрагмент" означает связь или группу атомов, которые расщепляются в физиологических условиях, например, внутри клетки или субъекта.

В контексте данного документа термин "комплементарный" по отношению к олигонуклеотиду означает, что по меньшей мере 70% нуклеотидных оснований олигонуклеотида или одной или более его областей и нуклеотидных оснований другой нуклеиновой кислоты или одной или более ее областей способны образовывать водородные связи с друг другом, когда последовательность нуклеотидных оснований олигонуклеотида и другой нуклеиновой кислоты выровнены в противоположных направлениях. В контексте данного документа термин "комплементарные нуклеотидные основания" означает нуклеотидные основания, которые способны образовывать водородные связи друг с другом. Комплементарные пары нуклеотидных оснований включают аденин (А) с тимин (Т), аденин (А) с урацилом (U), цитозин (С) с гуанином (G), и 5-метилцитозин (mC) с гуанином (G). Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не должны иметь комплементарные азотистые основания при каждом нуклеозиде. Скорее, допускаются некоторые несоответствия. В контексте данного документа термин "полностью комплементарный" или "100% комплементарный" по отношению к олигонуклеотиду или его части означает, что олигонуклеотид или его часть комплементарны другому олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте в каждом нуклеотидном основании олигонуклеотида.

В контексте данного документа термин "конъюгатная группа" означает группу атомов, которая непосредственно или косвенно присоединена к олигонуклеотиду. Конъюгатные группы включают фрагмент конъюгата и линкер конъюгата, который присоединяет конъюгатный фрагмент к олигонуклеотиду.

В контексте данного документа термин "линкер конъюгата" означает одинарную связь или 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 межнауклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, "смежные азотистые основания" означает азотистые основания, расположенные непосредственно рядом друг с другом.

В контексте данного документа термин "ограниченный этил", или "cEt", или "cEt-модифицированный сахар" означает фрагмент β -D-рибозил бициклического сахарного фрагмента, в котором второе кольцо бициклического сахара образуется через мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод β -D-рибозильного сахарного фрагмента, где мостик имеет формулу 4'-CH(CH₃)-O-2', а метальная группа мостика находится в S-конфигурации.

В контексте данного документа термин "cEt нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент cEt.

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 популяции молекул, имеющих несколько хиральных центров внутри каждой молекулы, могут содержать один или несколько 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 называться "гэп", а внешние области могут называться "крыльями". Если не указано иное, "гэпмер" относится к сахарному мотиву. Если не указано иное, сахарный фрагмент каждого нуклеозида разрыва представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент. Таким образом, термин "МОЕ-гэпмер" означает гэпмер, имеющий разрыв, содержащий 2'-β-В-дезоксинуклеозиды, и крылья, содержащие 2'-МОЕ нуклеозиды. Если не указано иное, гэпмер МОЕ может содержать одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей и/или модифицированных нуклеотидных оснований, и такие модификации не обязательно следуют гэпмерному образцу модификаций сахара.

В контексте данного документа термин "область горячей точки" представляет собой диапазон нуклеотидных оснований в нуклеиновой кислоте мишени, который поддается снижению количества или активности нуклеиновой кислоты-мишени под действием олигомерного соединения.

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 водородную связь, которая может быть водородной связью Уотсона-Крика, Хугстина или обратной водородной связью Хугстина, между комплементарными азотистыми основаниями.

В контексте данного документа термин "межнуклеозидная связь" означает 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 олигомерного соединения. 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.

В контексте данного документа термин "несовпадение" или "некомплементарный" означает нуклеотидное основание первого олигонуклеотида, которое не комплементарно соответствующему нуклеиновому основанию второго олигонуклеотида или нуклеиновой кислоты-мишени, когда первый и второй олигонуклеотид выровнены.

В контексте данного документа термин "мотив" означает структуру немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, нуклеотидных оснований и/или межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

В контексте данного документа термин "неврологическое заболевание" означает заболевание мозга, центральной нервной системы, периферической нервной системы или их комбинацию. Неврологическое заболевание может быть отмечено по меньшей мере одним из нарушения функции нейронов, повреждения нейронов и гибели нейронов. Неврологическое заболевание может включать снижение двигательной функции. Неврологическое заболевание может включать снижение регуляции моторики.

Используемый в данном документе термин "азотистое основание" означает немодифицированное азотистое основание или модифицированное азотистое основание. В контексте данного документа "немодифицированное нуклеиновое основание" означает аденин (А), тимин (Т), цитозин (С), урацил (U) или гуанин (G). В контексте данного документа термин "модифицированное нуклеотидное основание" представляет собой группу атомов, отличных от немодифицированных А, Т, С, U или G, способных образовывать пары по меньшей мере с одним немодифицированным нуклеотидным 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, являются немодифицированными или модифицированными. В контексте данного документа термин "модифицированный нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеотидное основание и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают нуклеозиды, в которых отсутствует азотистое основание. "Связанные нуклеозиды" представляют собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывную последовательность (т.е. между связанными нуклеози-

дами нет дополнительных нуклеозидов).

В контексте данного документа термин "олигомерное соединение" означает олигонуклеотид и, не обязательно, один или более дополнительных элементов, таких как конъюгатная группа 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.

В контексте данного документа 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 цереброспинальную 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 а свободного поглощения в определенных клеточных линиях.

В контексте данного документа термин "пролекарство" означает терапевтический агент в форме вне организма, который превращается в другую форму внутри субъекта или его клеток. Обычно, преобразование пролекарства в организме субъект облегчается действием ферментов (например, эндогенного или вирусного фермента) или химических веществ, присутствующих в клетках или тканях, и/или физиологическими условиями.

В контексте данного документа термин "снижении или ингибирование количества или активности" относится к снижению или блокированию транскрипционной экспрессии или активности относительно транскрипционной экспрессии или активности в необработанном или контрольном образце и не обязательно указывает на полное устранение транскрипционной экспрессии или активности.

В контексте данного документа термин "РНК" означает транскрипт РНК, и включает пре-мРНК и зрелую мРНК, если не указано иное.

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, двухцепочечную миРНК, одноцепочечную РНК (оцРНК) и микроРНК, включая имитаторы микроРНК. В определенных вариантах осуществления соединения РНКи модулируют количество, активность и/или сплайсинг нуклеиновой кислоты-мишени. 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 гибридизуется с самим собой.

Используемый в данном документе термин "стандартный клеточный анализ" означает анализ, описанный в Примере 1, и его подходящие варианты.

Используемый в данном документе термин "стереослучайный" в контексте совокупности молекул идентичной молекулярной формулы 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 определен-

ных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

В контексте данного документа термин "субъект" означает человека или животное, не являющееся человеком. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

Используемый в данном документе термин "сахарный фрагмент" означает немодифицированный сахарный фрагмент или модифицированный сахарный фрагмент. В контексте данного документа термин "немодифицированный сахарный фрагмент" означает 2'-ОН(Н) рибозильный фрагмент, встречающийся в РНК ("немодифицированный сахарный фрагмент РНК"), или 2'-Н(Н) дезоксирибозильный фрагмент, встречающийся в ДНК ("немодифицированный сахарный фрагмент ДНК"). Немодифицированные сахарные фрагменты имеют по одному водороду в каждом из положений 1', 3' и 4', кислород в положении 3' и два атома водорода в положении 5'. В контексте данного документа термин "модифицированный сахарный фрагмент" или "модифицированный сахар" означает модифицированный фуранозильный 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 сахарные суррогаты, могут быть включены в одно или более положений внутри олигонуклеотида, и такие олигонуклеотиды способны гибридизоваться с комплементарными олигомерными соединениями или нуклеиновыми кислотами.

В контексте данного документа термин "симптом или признак" означает любую физическую особенность или результат теста, указывающий на наличие или степень заболевания или нарушения. В определенных вариантах осуществления симптом является очевидным для субъекта или для профессионального медицинского работника, осматривающего или тестирующего указанного субъекта. В определенных вариантах осуществления признак является очевидным при инвазивном диагностическом тестировании, включая, но не ограничиваясь, посмертные тесты.

В контексте данного документа термин "нуклеиновая кислота-мишень" и "РНК-мишень" означают нуклеиновую кислоту, для воздействия на которую создано антисмысловое соединение.

В контексте данного документа термин "целевая область" означает часть нуклеиновой кислоты-мишени, с которой гибридизуется олигомерное соединение.

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

В контексте данного документа термин "терапевтически эффективное количество" означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтический эффект субъекту. Например, терапевтически эффективное количество ослабляет симптом или признак заболевания. Некоторые варианты осуществления Данное описание обеспечивает следующие неограничивающие пронумерованные варианты осуществления.

Вариант осуществления 1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов, где последовательность нуклеотидных оснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 90% комплементарна равной по длине части нуклеиновой кислоты KCNT1, и где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахарного фрагмента и модифицированной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 2. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 смежных нуклеотидных оснований любой из SEQ ID NO: 21-2939.

Вариант осуществления 3. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую 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 смежных нуклеотидных оснований комплементарных: имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 24523-24561 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 27568-27603 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 30772-30811 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 54372-54428 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 55785-55818 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 56048-56073 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 56319-56349 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 57683-57710 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 61117-61153 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 71033-71060 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 87135-87174 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 92109-92149 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклео-

оснований 94221-94280 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 94352-94380 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 94993-95036 SEQ ID NO: 2, или имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 95074-95144 SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 4. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую 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 смежных нуклеотидных оснований комплементарных: имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 16586-16649 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 16586-17823 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 16586-18663 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 19220-20568 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 23003-25391 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 27095-29908 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 30452-30891 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 31773-34427 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 38458-47003 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 40432-42873 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 44414-45718 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 52096-52153 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 52096-58525 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 59308-61697 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 60111-61697 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 65270-67169 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 65270-67150 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 67026-67065 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 67026-67087 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 67648-68527 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 67955-67998 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 68515-68583 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 68538-68592 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 68571-70874 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 71037-71313 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 71037-71184 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 72851-72887 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 79368-79483 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 86554-90150 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 88332-88448 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 91686-95485 SEQ ID NO: 2, имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 91686-94431 SEQ ID NO: 2, или имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 94219-94275 SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 5. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеотидных оснований, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарна части равной длины последовательности нуклеотидных оснований, выбранной из SEQ ID NO: 1-3 при измерении по всей последовательности нуклеотидных оснований модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 6. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержит фрагмент модифицированного сахара.

Вариант осуществления 7. Олигомерное соединение по варианту осуществления 6, где модифицированный фрагмент сахара, содержит фрагмент бициклического сахара.

Вариант осуществления 8. Олигомерное соединение по варианту осуществления 7, где фрагмент бициклического сахара включает 2'-4' мостик, выбранный из -O-CH₂-; и -O-CH(CH₃)-.

Вариант осуществления 9. Олигомерное соединение по варианту осуществления 6, где модифицированный фрагмент сахара, содержит фрагмент модифицированного небиициклического сахара.

Вариант осуществления 10. Олигомерное соединение по варианту осуществления 9, где фрагмент модифицированного небиициклического сахара, содержит 2'-МОЕ сахарный фрагмент или 2'-ОМе сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 11. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где по меньшей мере один модифицированный нуклеозид содержит заменитель сахара.

Вариант осуществления 12. Олигомерное соединение по варианту осуществления 11, где заменитель сахара выбирают из морфолино и PNA.

Вариант осуществления 13. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-12, 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; при этом

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

Вариант осуществления 14. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-13, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 15. Олигомерное соединение по варианту осуществления 14, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 16. Олигомерное соединение по варианту осуществления 14 или 15, где модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 17. Олигомерное соединение по варианту осуществления 14 или 16, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 18. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 14, 16 или 17, где каждую межнуклеозидную связь независимо выбирают из фосфодиэфирной межнуклеозидной связи или фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 19. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-18, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеооснование.

Вариант осуществления 20. Олигомерное соединение по варианту осуществления 19, отличающееся тем, что модифицированное нуклеооснование представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 21. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-20, 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 22. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-21, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 23. Олигомерное соединение по варианту осуществления 22, где модифицированный олигонуклеотид имеет мотив межнуклеозидной связи $soooooossssssooss$, где "s" представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 24. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-23, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 25. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-23, содержащее конъюгированную группу, содержащую конъюгированный фрагмент и конъюгационный линкер.

Вариант осуществления 26. Олигомерное соединение по варианту осуществления 25, отличающееся тем, что конъюгированная группа содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 лиганда GalNAc.

Вариант осуществления 27. Олигомерное соединение по вариантам осуществления 25 или 26, отличающееся тем, что конъюгационный линкер состоит из одинарной связи.

Вариант осуществления 28. Олигомерное соединение по варианту осуществления 25, отличающееся тем, что конъюгационный линкер является расщепляемым.

Вариант осуществления 29. Олигомерное соединение по варианту осуществления 28, отличающееся тем, что конъюгационный линкер содержит 1-3 линкерных нуклеозида.

Вариант осуществления 30. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 25-29, отличающееся тем, что конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 31. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 25-29, отличающееся тем, что конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 32. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-31, содержащее концевую группу.

Вариант осуществления 33. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.

Вариант осуществления 34. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-28 или 30-31, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкерных нуклеозидов.

Вариант осуществления 35. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-34, где модифицированный олигонуклеотид олигомерного соединения представляет собой соль, и где соль представляет собой натриевую соль или калиевую соль.

Вариант осуществления 36. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-32, 34 или 35.

Вариант осуществления 37. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 1-35 или олигомерного дуплекса по варианту осуществления 36.

Вариант осуществления 38. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-35 или олигомерный дуплекс по варианту осуществления 36 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 39. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 38, где фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость или ФСБ.

Вариант осуществления 40. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 39, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

Вариант осуществления 41. Способ, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 38-40.

Вариант осуществления 42. Способ лечения неврологического заболевания, включающий введение индивидууму, имеющему неврологическое заболевание или подверженному риску его развития, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 38-40; и тем самым проводя лечение неврологического заболевания.

Вариант осуществления 43. Способ снижения РНК KCNT1 или белка KCNT1 в центральной нервной системе индивидуума, имеющего неврологическое заболевание или подверженного риску его развития, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 38-40; тем самым снижая РНК KCNT1 или белок KCNT1 в центральной нервной системе.

Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 42 или 43, где неврологическое заболевание включает энцефалопатию.

Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 42 или 43, где неврологическое заболевание включает эпилепсию.

Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 42 или 43, где неврологическое заболевание включает детскую эпилепсию.

Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, где детская эпилепсия представляет собой младенческую эпилепсию с мигрирующими фокальными припадками (EIMFS).

Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 42 или 43, где неврологическое заболевание представляет собой аутосомно-доминантную ночную лобную эпилепсию (ADNFLE)

Вариант осуществления 49. Способ по любому из вариантов осуществления 42-48, где введение представляет собой интратекальное введение.

Вариант осуществления 50. Способ по любому из вариантов осуществления 42-49, где по меньшей мере один симптом или признак неврологического заболевания ослабляется.

Вариант осуществления 51. Способ по варианту осуществления 50, где симптом или отличительный признак выбирают из припадка, повреждения мозга, демиелинизации, гипотонии, микроцефалии, депрессии, тревоги, когнитивной функции.

Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 42-51, где способ предотвращает или замедляет регрессию заболевания.

Вариант осуществления 53. Способ снижения РНК KCNT1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигомерным соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-35, олигомерным дуплексом согласно варианту осуществления 36 или антисмысловым соединением согласно варианту осуществления 37; снижая тем самым РНК KCNT1 в клетке.

Вариант осуществления 4. Способ снижения белка KCNT1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигомерным соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-35, олигомерным дуплексом согласно варианту осуществления 36 или антисмысловым соединением согласно варианту осуществления 37; снижая тем самым белок KCNT1 в клетке.

I. Некоторые олигонуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления, в данном документе представлены олигомерные соединения, содержащие олигонуклеотиды, которые состоят из связанных нуклеозидов. Олигонуклеотиды могут быть немодифицированными олигонуклеотидами (РНК или ДНК) или могут быть модифицированными олигонуклеотидами. 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 и модифицированный сахарный фрагмент, и модифицированное азо-

тистое основание.

1. Некоторые сахарные фрагменты.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты являются бициклическими или трициклическими сахарными фрагментами. 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 несколькими замещающими группами, ни одна из которых не связывает 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. Определенные варианты осуществления этих 2'-заместителей могут быть дополнительно замещены одной или более группами заместителей, независимо выбранными из: гидроксила, amino, алкокси, карбокси, бензила, фенила, нитро (NO₂), тиола, тиаалкокси, тиаалкила, галогена, алкила, арила, алкенила и алкинила. 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 включают более одного немостикового сахарного заместителя, например, 2'-F-5'-металльные сахарные фрагменты, а также модифицированные сахарные фрагменты и модифицированные нуклеозиды, описанные в Migawa et al., WO 2008/101157, и Rajeev et al., US 2013/0203836.).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небициклический модифицированный нуклеозид включает фрагмент сахара, 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-замещенный ацетамид (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), где каждый R_m и R_n представляет собой, независимо, H, aminoзащитную группу или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид небициклический модифицированный нуклеозид включает сахарный фрагмент, содержащий 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 небициклический модифицированный нуклеозид включает фрагмент сахара, содержащий 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 определенных таких вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4' и 2' атомами фуранозного кольца. Примеры таких мостиковых заместителей сахара от 4' до 2' включают, но не ограничиваются ими: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (называемый "ограниченным этилом" или "cEt"), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("o MOE" b "cMOE") и их аналоги (см., напр., Seth et al., U.S. 7,399,845, Bhat et al., U.S. 7,569,686, Swayze et al., U.S. 7,741,457, и Swayze et al., U.S. 8,022,193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' и их аналоги (см., напр., Seth et al., U.S. 8,278,283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' и их аналоги (см., напр., Prakash et al., U.S. 8,278,425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (см., напр., Allerson et al., U.S. 7,696,345 и Allerson et al., U.S. 8,124,745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (см., напр., 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. 8,278,426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' и 4'-CH₂-N(R)-O-2', где каждый R, R_a, и R_b

представляют собой, независимо, H, защитную группу или C₁-C₁₂-алкил см, например, Imanishi et al., U.S. 7,427,672).

В определенных вариантах осуществления такие от 4' до 2' мостики независимо содержат от 1 до 4 связанных групп, независимо выбранных из: $-\text{[C(R}_a\text{)(R}_b\text{)]}_n-$, $-\text{[C(R}_a\text{)(R}_b\text{)]}_n\text{-O-}$, $-\text{C(R}_a\text{)=C(R}_b\text{)-}$, $-\text{C(R}_a\text{)=N-}$, $-\text{C(=NR}_a\text{)-}$, $-\text{C(=O)-}$, $-\text{C(=S)-}$, $-\text{O-}$, $-\text{Si(R}_a\text{)}_2-$, $-\text{S(=O)}_x-$ и $-\text{N(R}_a\text{)-}$;

где

x равен 0, 1 или 2;

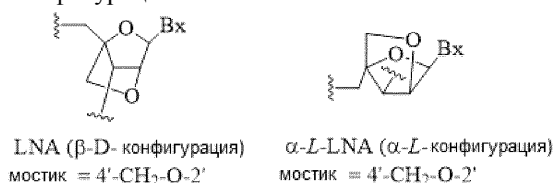
n равен 1, 2, 3 или 4;

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-аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂-аминоалкил, или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны в данной области, 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., 2007, 129, 8362-8379; Wengel et al., U.S. 7,053,207; Imanishi et al., U.S. 6,268,490; Imanishi et al., U.S. 6,770,748; Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6,794,499; Wengel et al., U.S. 6,670,461; Wengel et al., U.S. 7,034,133; Wengel et al., U.S. 8,080,644; Wengel et al., U.S. 8,034,909; Wengel et al., U.S. 8,153,365; Wengel et al., U.S. 7,572,582; и Ramasamy et al., U.S. 6,525,191; Torsten et al., WO 2004/106356; Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7,547,684; Seth et al., U.S. 7,666,854; Seth et al., U.S. 8,088,746; Seth et al., U.S. 7,750,131; Seth et al., U.S. 8,030,467; Seth et al., U.S. 8,268,980; Seth et al., U.S. 8,546,556; Seth et al., U.S. 8,530,640; Migawa et al., U.S. 9,012,421; Seth et al., U.S. 8,501,805; и U.S. Patent Publication Nos. Allerson et al., US 2008/0039618 и Migawa et al., US 2015/0191727.

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



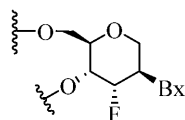
Бициклические нуклеозиды α-L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') или α-L-LNA были внедрены в олигонуклеотиды, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 31, 6365-6372). В данном документе общие описания бициклических нуклеозидов включают обе изомерные конфигурации. Когда положения специфических бициклических нуклеозидов (например, LNA или cEt) идентифицированы в приведенных в данном документе примерах, они находятся в конфигурации β-D, если не указано иное.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты содержат один или более немостиковых сахарных заместителей и один или более мостиговых сахарных заместителей (например, 5'-замещенные и 4'-2'-мостиговые сахара).

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. В определенных таких вариантах осуществления атом кислорода сахарного фрагмента заменен, например, атомом серы, углерода или азота. В определенных таких вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиговые и/или немостиговые заместители, как описано в данном документе. Например, определенные заменители сахара содержат 4'-атом серы и замещение в положении 2' (см., например, Bhat et al., патент США № 7 875 733 и Bhat et al., патент США № 7 939 677) и/или положении 5'.

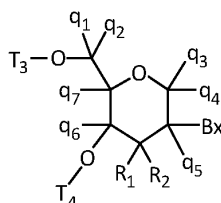
В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат кольца, имеющие количество атомов отличное от 5. Например, в определенных вариантах осуществления заменитель сахара содержит шестичленный тетрагидропиран ("ТПП"). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированы или замещены. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают, но не ограничиваются этим, гекситолнуклеиновую кислоту ("HNA"), анитолнуклеиновую

кислоту ("ANA"), маннитолнуклеиновую кислоту ("MNA") (см., например, Leumann, CJ. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841-854), fluoro 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-THP или 3'-фтортетрагидропиран), и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения THP, имеющие формулу:



где независимо для каждого указанного модифицированного нуклеозида THP:

Bx представляет собой фрагмент нуклеосооснования;

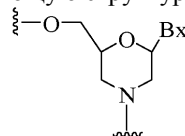
T₃ и T₄, каждый, независимо, представляют собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный нуклеозид THP с остатком олигонуклеотида, или один из T₃ и T₄ представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный нуклеозид THP с остатком олигонуклеотида,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

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 выбирают из: водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, и CN, где X представляет собой O, S или NJ₁, и каждый J₁, J₂, и J₃ представляет собой, независимо, H или C₁-C₆-алкил.

В определенных вариантах осуществления представлены модифицированные нуклеозиды THP, где q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇, каждый, представляют собой H. В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере один из q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇ отличен 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 реализации представлены модифицированные нуклеозиды THP, в которых один из R₁ и R₂ представляет собой F. В определенных вариантах реализации R₁ представляет собой F, а R₂ представляет собой H. В определенных вариантах реализации R₁ представляет собой метокси, а R₂ представляет собой H, и В определенных вариантах реализации R₁ представляет собой метоксиэтокси, а R₂ представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления изобретения заменители сахара содержат кольца, имеющие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, 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. 5,698,685; Summerton et al., U.S. 5,166,315; Summerton et al., U.S. 5,185,444; and Summerton et al., U.S. 5,034,506). В контексте данного документа термин "морфолино" означает заменитель сахара, имеющий следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления изобретения морфолино могут быть модифицированными, например, добавлением или изменением различных групп заместителей относительно представленной выше структуры морфолино. Такие заменители сахара упоминаются в данном документе как "модифицированные морфолино".

В определенных вариантах осуществления изобретения заменители сахара содержат ациклические фрагменты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические заменители сахара, включают, но не ограничиваются ими: пептидо-нуклеиновую кислоту ("PNA"), 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 можно использовать в модифицированных нуклеотидах.

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 нуклеотидные 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 нуклеотидные основания выбирают 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-пропила (-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-деазагуанина, 7-дезааденина, 3-деазагуанина, 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. Другие 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-фиксирующее основание). Пуриновые или пиримидиновые основания модифицированных азотистых оснований могут быть заменены другими гетероциклами, например 7-дезааденином, 7-дезагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Дополнительные нуклеотидные основания включают основания, раскрытые в Merigan et al., Merigan et al., U.S. 3,687,808, те, которые раскрыты 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 раскрыты в главах 6 и 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

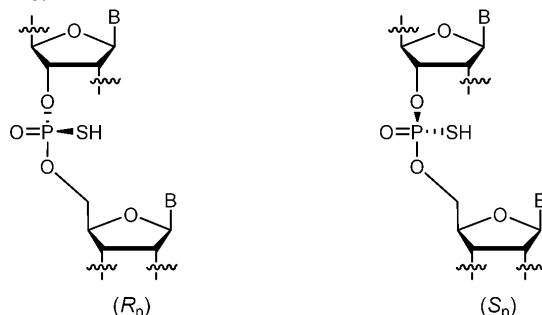
Публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеотидных оснований, а также других модифицированных нуклеотидных оснований, включают, без ограничения Manoharan et al., US 2003/0158403; Manohara et al., US 2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255; Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al., U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S. 5587469; Froehler et al., U.S. 5594121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., 6166199; и Matteucci et al., U.S. 6005096.

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 фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваются ими, фосфаты, которые содержат фосфодиэфирную связь ("P=O") (также называемые немодифицированными или встречающимися в природе 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, метиленметилямино (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), тиодиэфир, тионоккарбамат (-O-C(=O)(NH)-S-); силоксан (-O-SiH₂-O-); и N,N'-диметилгидразин (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Модифицированные межнуклеозидные связи по сравнению с встречающимися в природе фосфатными связями можно использовать для изменения, как правило, повышения устойчивости олигонуклеотида к нуклеазам. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, могут быть получены в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Способы получения фосфорсодержащих и нефосфорсодержащих межнуклеозидных связей 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 модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в качестве популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфоротиоатные связи в определенных сте-

реохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, причем, все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. Такие модифицированные 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 обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или несколько конкретных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В 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 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 способов синтеза, известных в данной области, например, способов, описанных в Oka et al., JACS 125, 8307 (2003), Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014) и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления 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 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 "B" обозначает азотистое основание:



Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов, описанные в данном документе, могут быть стереослучайными или могут быть в определенной стереохимической конфигурации.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают, без ограничения, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), амид-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), амид-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), формацеталь (3'-O-CH₂-O-5'), метоксипропил, и тиоформацеталь (3'-S-CH₂-O-5'). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие силоксан (диалкилсилоксан), сложный эфир карбоксилата, карбоксамида, сульфид, сложный эфир сульфокислоты и амиды (см., например: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие смешанные N, O, S и CH₂ составляющие.

В. Определенные 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 мотив. В определенных вариантах осуществления каждая структура сахарных фрагментов, азотистых оснований и межнуклеозидных связей не зависит друг от друга. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид может быть описан его сахарным мотивом, мотивом азотистых оснований и/или мотивом межнуклеозидной связи (в контек-

сте данного документа мотив азотистых оснований описывает модификации азотистых оснований независимо от последовательности азотистых оснований).

1. Некоторые сахарные мотивы.

В определенных вариантах осуществления изобретения олигонуклеотиды содержат один или более типов модифицированных сахарных фрагментов и/или немодифицированных сахарных фрагментов, расположенных вдоль олигонуклеотида или его области определенным образом или в виде сахарного мотива. В определенных случаях, такие мотивы могут содержать, но не ограничиваются ими, любые сахарные модификации, рассмотренные в данном документе и/или другие известные модификации сахара.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей гэмперный мотив, который определяется с помощью двух внешних областей или "крыла" и центральной или внутренней областью, или "гэпом". Эти три области гэмперного мотива (5'-крыло, гэм и 3'-крыло) образуют непрерывную последовательность азотистых оснований, в которой по меньшей мере некоторые из сахарных фрагментов нуклеозидов в каждом крыле отличаются по меньшей мере от некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов в гэпе. В частности, по меньшей мере те сахарные фрагменты нуклеозидов каждого крыла, которые расположены ближе всего к гэпу (крайний 3'-концевой нуклеозид 5'-крыла и крайний 5'-концевой нуклеозид 3'-крыла), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов в гэпе, определяя таким образом границу между крыльями и гэпом (т.е. соединение крыло/гэм). В определенных вариантах осуществления изобретения сахарные фрагменты в гэпе являются одинаковыми по отношению друг к другу. В определенных вариантах осуществления изобретения гэм содержит один или более нуклеозидов, имеющих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или более других нуклеозидов в гэпе. В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы, принадлежащие двум крыльям, являются одинаковыми по отношению друг к другу (симметричный гэмпер). В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы 5'-крыла отличаются от сахарного мотива 3'-крыла (асимметричный сахарный 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 реализации по меньшей мере два нуклеозида каждого крыла гэмпера представляет 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 гэмпера представляют собой модифицированные нуклеозиды.

В определенных вариантах осуществления изобретения гэм гэмпера содержит 7-12 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэмпа гэмпера представляет собой 2'-дезоксинуклеозид. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид гэмпа гэмпера представляет собой модифицированный нуклеозид.

В определенных вариантах осуществления изобретения гэмпер представляет собой дезоксигэмпер. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэмпа каждого соединения крыло/гэм представляют собой немодифицированные 2'-дезоксинуклеозиды, а нуклеозиды со стороны крыльев каждого соединения крыло/гэм представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэмпа представляет собой немодифицированный 2'-дезоксинуклеозид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэмпера 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 мотив, называемый в данном документе однородно модифицированным сахарным мотивом. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид представляет собой равномерно модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одну и ту же 2'-модификацию.

В данном документе длины (число нуклеозидов) трех областей гэмпера 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 гэмпер состоит из 5 связанных нуклеозидов в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэпе. Если за такой номенклатурой следует конкретная модификация, эта модификация представляет собой модификацию в каждом сахарном фрагменте каждого крыла, а гэм нуклеозиды содержат немодифицированные дезоксинуклеозидные сахара. Таким образом, 5-10-5 МОЕ

гепмер состоит из 5 связанных модифицированных МОЕ нуклеозидов в 5'-крыле, 10 связанных дезокси-нуклеозидов в гэпе и 5 связанных МОЕ нуклеозидов в 3'-крыле.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 5-10-5 МОЕ гепмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 BNA гепмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 cEt гепмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 LNA гепмеры.

2. Некоторые мотивы азотистых оснований.

В определенных вариантах осуществления изобретения олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные азотистые основания, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области определенным образом или в виде мотива. 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 нуклеотидные основания представляют собой 5-метилцитозины, а все другие нуклеотидные основания модифицированного олигонуклеотида представляют собой немодифицированные нуклеотидные основания.

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

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

3. Некоторые мотивы межнуклеозидных связей.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области определенным образом или в виде мотива модифицированной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь ($P=O$). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь ($P=S$). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая фосфоротиоатная межнуклеозидная связь независимо выбрана из стереослучайного фосфоротиоата, (Sp) фосфоротиоата и (Rp) фосфоротиоата. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гепмер, и все межнуклеозидные связи внутри гэта являются модифицированными. В определенных таких вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи в крыльях представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления терминальные межнуклеозидные связи являются модифицированными. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гепмер, 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 фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В определенных таких вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи в крыльях представляют собой (Sp) фосфоротиоаты, и геп содержит по меньшей мере один Sp, Sp, Rp мотив. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы межнуклеозидных связей.

С. 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), ряд олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеотидных оснований тестировали на их способность индуцировать расщепление целевой РНК в модели инъекции в ооцит. Олигонуклеотиды длиной 25 нуклеооснований с 8 или 11 несовпадающими основаниями вблизи концов олигонуклеотидов оказались способны направлять специфическое расщепление целевой РНК, 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 X и Y независимо выбирают 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, 19-29, 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 або 29-30 связанных нуклеозидов.

D. Определенные 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 изобретения такие параметры не зависят друг от друга. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего гэнмерный сахарный мотив, может быть модифицирована или немодифицирована и может или не может следовать паттерну сахарных модификаций гэнмера. Например, межнуклеозидные связи в областях крыла сахарного гэнмера могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга, и могут быть такими же, или отличаться от межнуклеозидных связей в области гэнпа сахарного мотива. Аналогично, такие олигонуклеотиды с сахарными гэнмерами могут включать одно или более модифицированное ануклеотидное основание независимо от гэнмерной структуры модификаций сахара. Если не указано иное, все модификации не зависят от последовательности азотистых оснований.

E. 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 реализации модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащены фрагментами β -D-рибозилсахара, и все фосфоротиоатные 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 фосфоротиоатной межнуклеозидной связи в конкретной стерео химической конфигурации.

F. Последовательность азотистых оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды) дополнительно описываются их последовательностями нуклеотидных 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 конъюгированные группы присоединены к 2'-положению нуклеозида модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, 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 определенных таких вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены около 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены около 5'-конца олигонуклеотидов.

Примеры концевых групп включают, но не ограничиваются ими, конъюгированные группы, кэппирующие группы, фосфатные фрагменты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо модифицированы или немодифицированы.

A. 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 конъюгированные группы придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например флуорофоры или репортерные группы, которые позволяют обнаруживать олигонуклеотид. Некоторые конъюгированные группы и фрагменты конъюгата были описаны ранее, например, фрагмент холестерина (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556), холевую кислоту (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), тиозфир, например, гексил-S-тримитилтиол (Manoharan et al., *Ann. NY. 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, додекандиол 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-рац-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламония (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), полиаминовая или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), или адамантануксусная кислота -пальмитиновый фрагмент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237) или октадециламиновый или гексиламино-карбонил-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; and Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740) или кластер GalNAc (e.g., WO 2014/179620).

1. Фрагменты конъюгата.

Фрагменты конъюгата включают, без ограничения, интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, витаминные фрагменты, полиэтиленгликоли, тиозфиры, простые полиэфиры, холестерин, тиохолестерины, фрагменты холевой кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления фрагмент конъюгата включает активное лекарственное вещество, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (S)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5-тригидробензойную кислоту, финголимод, флуфенамовую кислоту, фолиевую кислоту, бензотиадиазид, хлоротиазидазид, диазепин, индометин, барбитурат, цефалоспорины, сульфамидный препарат, противодиабетическое, антибактериальное или антибиотик.

2. Линкеры конъюгата.

Фрагменты конъюгата присоединяются к олигонуклеотидам через конъюгатные линкеры. В определенных олигомерных соединениях линкер конъюгата представляет собой одинарную химическую

связь (т.е. конъюгатный фрагмент присоединяется непосредственно к олигонуклеотиду через одинарную связь). В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит цепочечную структуру, такую как гидрокарбиловая цепь, или олигомер из повторяющихся единиц, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные единицы.

В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит одну или несколько групп, выбранных из алкила, amino, оксо, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, простого эфира, простого тиоэфира и гидроксиламино. В определенных таких вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных, amino, оксо, амидных и простых эфирных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных и амидных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных и простых 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 как применимые для присоединения групп конъюгата к исходным соединениям, таким как олигонуклеотиды, представленные в данном документе. Обычно бифункциональный связывающий фрагмент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одну из функциональных групп выбирают для связывания с конкретным сайтом родительского соединения, а другую выбирают для связывания с группой конъюгата. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем фрагменте, включают, но не ограничиваются ими, электрофилы для взаимодействия с нуклеофильными группами и нуклеофилы для взаимодействия с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления бифункциональные связывающие фрагменты содержат одну или более групп, выбранных из amino, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

Примеры линкеров конъюгата включают, но не ограничиваются ими, пирролидин, 8-amino-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-aminoгексановую кислоту (AH6X или АНА). Другие линкеры конъюгатов 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 список предпочтительных групп заместителей включает гидроксил, amino, 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 мотив ТСА. 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 содержат 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-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Обычно желательно, чтобы линкер-нуклеозиды отщеплялись от олигомерного соединения после его попадания в ткань-мишень. Соответственно, линкер-нуклеозиды обычно связаны друг с другом и с 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 включает олигонуклеотид, состоящий из определенного количества 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 в длине олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида для эталонной нуклеиновой кислоты. Например, олигомерное соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и (2) группу конъюгата, содержащую 1-10 линкер-нуклеозидов, смежных с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных линкер-нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет более 30. Альтернативно, олигомерное соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и не содержать группу конъюгата. Общее количество смежных линкер-нуклеозидов в таком олигомерном соединении не превышает 30. Если не указано иное, линкеры конъюгата содержат не более 10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линке-

ры 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 отщеплялась от олигонуклеотида. Например, в определенных обстоятельствах олигомерные соединения, содержащие конкретный фрагмент конъюгата, лучше поглощаются конкретным типом клеток, но после поглощения олигомерного соединения желательно, чтобы группа конъюгата расщеплялась для высвобождения неконъюгированного или родительского олигонуклеотида. Таким образом, некоторые линкеры 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 включает группу атомов, имеющих одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент избирательно расщепляется внутри клетки или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент избирательно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

В определенных вариантах осуществления расщепляемую связь выбирают из: амида, сложного эфира, простого эфира, одного или обоих сложных эфиров фосфодиэфира, фосфатного сложного эфира, карбамата, или дисульфида. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь представляет собой один или оба сложных эфира фосфодиэфира. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент включает 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 определенных таких вариантах осуществления один или несколько линкер-нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остатком 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 посредством фосфатной межнауклеозидной связи и ковалентно присоединен к остатку линкера конъюгата или фрагмента конъюгата с помощью фосфатной или фосфотриоатной связи. В определенных таких вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксиаденозин.

В. Некоторые концевые группы.

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

III. Олигомерные дуплексы.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеотидных оснований комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение объединено со вторым олигомерным соединением с образованием олигомерного дуплекса. Такие олигомерные дуплексы включают первое олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, и второе олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную первому олигомерному соединению. В определенных вариантах осуществления первое олигомерное соединение олигомерного дуплекса включает или состоит из (1) модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата и (2) второго модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата. Одно или оба олигомерных соединения олигомерного дуплекса могут содержать группу конъюгата. Олигонуклеотиды каждого олигомерного соединения олигомерного дуплекса могут включать некомплементарные подвесные нуклеозиды.

IV. Антисмысловая активность.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения и олигомерные дуплексы способны гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, 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 об-

ладают антисмысловой активностью, когда они снижают или ингибируют количество или активность нуклеиновой кислоты-мишени на 25% или более в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения избирательно влияют на одну или несколько нуклеиновых кислот-мишеней. Такие антисмысловые соединения содержат последовательность азотистых оснований, способных гибридизоваться с одной или более целевыми нуклеиновыми кислотами, что приводит к одной или более нужным антисмысловым активностям и не способных гибридизоваться с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами, или не способных гибридизоваться с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами таким образом, что приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

При определенных антисмысловых активностях гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к опосредованному РНазой Н расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. РНаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая катализирует расщепление цепи РНК в составе дуплекса РНК:ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК:ДНК обязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления, в данном документе описаны антисмысловые соединения, которые являются достаточно "ДНК-подобными", чтобы вызывать активность РНазы Н. В определенных вариантах осуществления допускается наличие одного или более не ДНК-подобных нуклеозидов в гэпе гэмпера.

В определенных антисмысловых активностях антисмысловое соединение или часть антисмыслового соединения загружается в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), что в конечном итоге приводит к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. Например, определенные антисмысловые соединения, описанные в данном документе, приводят к расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени с помощью Argonaute. Антисмысловые соединения, загружаемые в RISC, представляют собой соединения РНКи. Соединения РНКи могут быть двухцепочечными (киРНК) или одноцепочечными (оцРНК).

В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью не приводит к привлечению белка, который расщепляет эту нуклеиновую кислоту-мишень. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению сплайсинга нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к ингибированию связывающего взаимодействия между нуклеиновой кислотой-мишенью и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к изменению трансляции нуклеиновой кислоты-мишени.

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, изменение соотношения вариантов сплайсинга нуклеиновой кислоты или белка, и/или фенотипическое изменение в клетке или у субъекта.

V. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой эндогенную молекулу РНК. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень кодирует белок. В некоторых таких вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота выбрана из: зрелой РНК и пре-мРНК, включая интронные, экзонные и нетранслируемые области. В некоторых вариантах осуществления целевая РНК представляет собой зрелую мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой пре-мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая область полностью находится внутри интрона. В определенных вариантах осуществления целевая область охватывает соединение интрон/экзон. В определенных вариантах осуществления целевая область составляет по меньшей мере 50% внутри интрона. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой продукт транскрипции РНК ретрогена. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень представляет собой некодирующую РНК. В некоторых таких вариантах осуществления некодирующую РНК-мишень выбирают из молекулы длинной некодирующей РНК, короткой некодирующей РНК, интронной РНК.

A. Комплементарность/ошибочное спаривание с нуклеиновой кислотой-мишенью.

Можно ввести базы несоответствия без устранения активности. Например, Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93: 463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100% комплементарность сРНК bcl-2 м 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 мощную противоопухолевую активность in vivo. Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) исследовали серию tandemных олигонуклеотидов из 14 нуклеобазов и олигонуклеотидов из 28 и 42 нуклеобазов, состоящих из последовательности двух или трех tandemных олигонуклеотидов, соответст-

венно, в отношении их способности прекращать трансляцию человеческого DHFR в анализе ретикулоцитов кролика. Каждый из трех олигонуклеотидов из 14 нуклеотидных оснований по отдельности был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем олигонуклеотиды из 28 или 42 нуклеотидных 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 нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды комплементарны нуклеиновой кислоте-мишени по меньшей мере на 80% по всей длине олигонуклеотида и содержат область, которая на 100% или полностью комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления длина области полной комплементарности составляет от 6 до 20, от 10 до 18 или от 18 до 20 нуклеотидных оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одно или более ошибочно спаренных нуклеотидных оснований относительно нуклеиновой кислоты-мишени. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность против мишени снижается из-за такого ошибочного спаривания, но активность против немишени снижается на большую величину. Таким образом, в определенных вариантах осуществления селективность олигонуклеотида улучшается. В определенных вариантах осуществления ошибочное спаривание специфически расположено внутри олигонуклеотида, имеющего гэмперный мотив. В определенных вариантах осуществления, ошибочное спаривание находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 от 5'-конца области гэта. В определенных вариантах осуществления изобретения, ошибочное спаривание находится в положении 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 от 3'-конца области гэта. В определенных вариантах осуществления, ошибочное спаривание находится в положении 1, 2, 3 или 4 от 5'-конца области крыла. В определенных вариантах осуществления, ошибочное спаривание находится в положении 4, 3, 2 или 1 от 3'-конца области крыла.

B. KCNT1.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную нуклеиновой кислоте KCNT1. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота KCNT1 имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 (№ доступа в GENBANK: NM_020822.2). В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота KCNT1 имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 (№ доступа в GENBANK: NC_000009.12 усеченный с нуклеотидов 135698001 по 135796000). В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота KCNT1 имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3 (№ доступа в GENBANK: NM_020822.3), который представляет собой вариант сплайсинга SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3, способно снижать РНК KCNT1 в клетке. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3, способно снижать белок KCNT1 в клетке. В определенных вариантах осуществления клетка находится *in vitro*. В определенных вариантах осуществления клетка находится в субъекте. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3, способно ослабить один или более симптомов или признаков неврологического заболевания при введении в клетку субъекта. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой эпилепсию. В определенных вариантах осуществления один или более симптомов или признаков выбирают из припадка, повреждения мозга, демиелинизации, гипотонии, микроцефалии, депрессии, тревоги и когнитивной дисфункции, и их комбинаций.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3, способно снижать обнаруживаемое количество РНК KCNT1 в ЦСЖ субъекта, когда олигомерное соединение вводится в ЦСЖ субъекта. Обнаруживаемое количество РНК KCNT1 может быть снижено по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 способно снижать обнаруживаемое количество белка KCNT1 в ЦСЖ субъекта, когда олигомерное соединение вводится в ЦСЖ субъекта. Обнаруживаемое количество белка KCNT1 может быть снижено по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%.

C. Определенные нуклеиновые кислоты-мишени в определенных тканях.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени, где нуклеиновая кислота-мишень экспрессируется в фармакологически релевантной ткани. В определенных вариантах осуществления фармакологически релевантными тканями являются клетки и ткани, которые составляют центральную нервную систему (ЦНС). Такие ткани включают ткани головного мозга, такие как кора,

черная субстанция, полосатое тело, средний мозг, а также ствол мозга и спинной мозг.

VI. Некоторые фармацевтические композиции.

В определенных вариантах осуществления в данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие одно или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления одно или более олигомерных соединений каждое состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из стерильного физиологического раствора и одного или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный физиологический раствор представляет собой физиологический раствор фармакологической чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармакологической чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и фосфатно-солевого буферного раствора (ФСБ). В определенных вариантах осуществления стерильный ФСБ представляет собой ФСБ фармакологической чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и искусственной спинномозговой жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная спинномозговая жидкость является жидкостью фармацевтического качества.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит модифицированный олигонуклеотид и искусственную спинномозговую жидкость. В определенных 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 является жидкостью фармацевтического качества.

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

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными и/или инертными веществами для приготовления фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы приготовления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, включая, но не ограничиваясь, способ введения, степень заболевания или дозу, которую необходимо 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 субъекту, включая человека, способны обеспечивать (прямо или косвенно) биологически активный метаболит или его остаток. Соответственно, например, изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям олигомерных соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, помимо прочего, соли натрия и калия. В определенных вариантах осуществления пролекарства содержат одну или более групп конъюгата, присоединенных к олигонуклеотиду, при этом группа конъюгата расщепляется в организме эндогенными нуклеазами.

Липидные фрагменты используются в терапии нуклеиновых кислот различными способами. В некоторых таких способах нуклеиновая кислота, такая как олигомерное соединение, вводится в предварительно сформированные липосомы или липоплексы, состоящие из смесей катионных липидов и нейтральных липидов. В некоторых способах комплексы ДНК с моно- или поликатионными липидами образуются без присутствия нейтрального липида. В определенных вариантах осуществления липидный 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 доставки. Примеры систем доставки включают, но не ограничиваются ими, липосомы и эмульсии. Определенные системы доставки применимы для приготовления определенных фармацевтических композиций, включая композиции, содержащие гидрофобные соединения. В некоторых вариантах осуществления используются определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одну или более

тканеспецифичных молекул доставки, предназначенных для доставки одного или более фармацевтических агентов по настоящему изобретению к конкретным тканям или типам клеток. Например, в определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают липосомы, покрытые тканеспецифическим антителом.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему сорастворителя. 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. бензинового спирта, 8% мас./об. неполярного поверхностно-активного вещества Polysorbate 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 сорастворителей может варьироваться: например, вместо Polysorbate 80™ можно использовать другие поверхностно-активные вещества; размер фракции полиэтиленгликоля может быть различным; другие биосовместимые полимеры могут заменять полиэтиленгликоль, например, поливинилпирролидон; и другие сахара или полисахариды могут заменять декстрозу.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для перорального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для буккального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию готовят для введения путем инъекции (например, внутривенной, подкожной, внутримышечной, интратекальной (IT), интрацеребровентрикулярной (ICV) и т.д.). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель и приготовлена в водном растворе, таком как вода, или физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В определенных вариантах осуществления включены другие ингредиенты (например, ингредиенты, которые способствуют растворимости или служат в качестве консервантов). В определенных вариантах осуществления суспензии для инъекций готовят с использованием подходящих жидких носителей, суспендирующих агентов и т.п. Некоторые фармацевтические композиции для инъекций представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах. Некоторые фармацевтические композиции для инъекций представляют собой суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных несущих средах и могут содержать формулирующие агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Некоторые растворители, подходящие для использования в фармацевтических композициях для инъекций, включают, но не ограничиваются ими, липофильные растворители и жирные масла, такие как кунжутное масло, синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, и липосомы.

При определенных условиях некоторые соединения, описанные в данном документе, действуют как кислоты. Хотя такие соединения могут быть представлены или описаны в протонированной (свободная кислота) форме или ионизированной и в ассоциации с катионом (соль) форме, водные растворы таких соединений существуют в равновесии между такими формами. Например, фосфатная связь олигонуклеотида в водном растворе находится в равновесии между свободной кислотой, анионной и солевой формами. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают все такие формы. Более того, некоторые олигонуклеотиды имеют несколько таких связей, каждая из которых находится в равновесии. Таким образом, олигонуклеотиды в растворе существуют в виде ансамбля форм в нескольких положениях, находящихся в равновесии. Термин "олигонуклеотид" включает все такие формы. Нарисованные структуры обязательно изображают одну форму. Тем не менее, если не указано иное, такие чертежи также предназначены для включения соответствующих форм. В данном документе структура, изображающая свободную кислоту соединения, за которым следует термин "или его соль", явно включает все такие формы, которые могут быть полностью или частично протонированы/депротонированы/в ассоциации с катионом. В некоторых случаях идентифицируется один или несколько конкретных катионов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с натрием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с калием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в ФСБ. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в воде. В некоторых таких вариантах осуществления pH раствора регулируют с помощью NaOH и/или HCl для достижения желаемого pH.

В данном документе описаны определенные конкретные дозы. Доза может быть в форме единицы дозирования. Для ясности, доза (или единица дозирования) модифицированного олигонуклеотида или олигомерного соединения в миллиграммах указывает массу свободной кислотной формы модифицированного олигонуклеотида или олигомерного соединения. Как описано выше, в водном растворе свободная

кислота находится в равновесии с анионной и солевой формами. Однако для целей расчета дозы предполагается, что модифицированный олигонуклеотид или олигомерное соединение существует в виде безводной свободной кислоты, не содержащей растворителя и ацетата натрия. Например, если модифицированный олигонуклеотид или олигомерное соединение находится в растворе, содержащем натрий (например, физиологический раствор), модифицированный олигонуклеотид или олигомерное соединение может быть частично или полностью депротонировано и ассоциировано с ионами Na^+ . Однако масса протонов все же учитывается в весе дозы, а масса ионов Na^+ не учитывается в весе дозы. Так, например, доза, или единица дозирования, 80 мг соединения № 1080855 равна количеству полностью протонированных молекул весом 80 мг. Это было бы эквивалентно 85 мг безводного катионированного соединения № 1080855, не содержащего растворителей и ацетата натрия. Когда олигомерное соединение содержит группу конъюгата, масса группы конъюгата включается в расчет дозы такого олигомерного соединения. Если группа конъюгата также содержит кислоту, для целей расчета дозы предполагается, что группа конъюгата полностью протонирована.

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

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

Несмотря на то, что определенные соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, были подробно описаны в соответствии с определенными вариантами осуществления изобретения, следующие примеры служат лишь для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не предназначены для ограничения данного изобретения. Каждая из ссылок, номеров доступа GenBank и т.п., приведенных в настоящей заявке, включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Хотя в перечне последовательностей, прилагаемом к настоящей заявке, каждая последовательность идентифицируется как "РНК" или "ДНК", как это требуется, в действительности эти последовательности могут быть модифицированы любой комбинацией химических модификаций. Специалист в данной области легко поймет, что такое обозначение как "РНК" или "ДНК" для описания модифицированных олигонуклеотидов в некоторых случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий сахарный фрагмент 2'-ОН и тиминовое основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2'-ОН вместо одного 2'-Н ДНК) или как РНК, имеющая модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо урацила РНК). Соответственно, последовательности нуклеиновых кислот, представленные в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, последовательности в перечне последовательностей, предназначены для охвата нуклеиновых кислот, содержащих любую комбинацию природных или модифицированных РНК и/или ДНК, включая, но не ограничиваясь ими, такие нуклеиновые кислоты, имеющие модифицированные нуклеотидные основания. В качестве дополнительного примера и без ограничения олигомерное соединение, имеющее последовательность нуклеотидных оснований "ATCGATCG", включает любые олигомерные соединения, имеющие такую последовательность нуклеотидных оснований, модифицированные или немодифицированные, 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 нуклеотидные основания, такие как "AT^mCGAUCG", где ^m обозначает цитозинное основание, содержащее металльную группу в 5-положении.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или более асимметричных центров и, таким образом, образуют энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные конфигурации, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S), как α или β , например, для аномеров сахаров, или как (D) или (L), например, для аминокислот и т.д. Предложенные в данном документе соединения, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Приведенные в данном документе соединения, которые изображены или описаны с неопределенной стереохимией, включают все такие возможные изомеры, включая их стереослучайные и оптически чистые формы, если не указано иное. Подобным образом, таутомерные формы соединений в данном документе также включены, если не указано иное. Если не указано иное, подразумевается, что описанные в данном документе соединения включают соответствующие солевые формы.

Описанные в данном документе соединения включают варианты, в которых один или более атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения в данном документе, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замещения дейтерием для каждого из атомов водорода ^1H . Изотопные замены, охватываемые приведенными в данном документе соединениями, 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 некоторых вариантах осуществления нерадиоактивные изотопные замены могут придавать олигомерному соединению новые свойства, которые полезны для использования в качестве терапевтического или исследовательского инструмента. В некоторых вариантах осуществления радиоактивные изотопные замены могут сделать

соединение подходящим для исследовательских или диагностических целей, таких как считывание изображения.

Примеры

Следующие ниже примеры иллюстрируют определенные варианты осуществления настоящего раскрытия и не являются ограничивающими. Более того, там, где представлены конкретные варианты осуществления, изобретатели предусмотрели возможность общего применения этих конкретных вариантов осуществления. Например, раскрытие олигонуклеотида, имеющего конкретный мотив, обеспечивает разумную поддержку дополнительных олигонуклеотидов, имеющих такой же или подобный мотив. И, например, если конкретная высокоаффинная модификация появляется в определенном положении, другие высокоаффинные модификации в том же положении считаются подходящими, если не указано иное.

Пример 1. Влияние гэммер-модифицированных олигонуклеотидов 5-10-5 МОЕ на РНК KCNT1 человека *in vitro*, однократная доза.

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте KCNT1 человека, тестировали на их влияние на уровень РНК KCNT1 *in vitro*.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблице ниже представляют собой 5-10-5 МОЕ гэммеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэммеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом центральный гэм-сегмент состоит из десяти 2'-β-D-дезоксинуклеозидов, а 3' и 5' крылья каждое состоят из пяти 2'-МОЕ нуклеозидов. Мотив для гэммеров (от 5' к 3') представляет собой: eeeeddddddddeeeeee; где "d" представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозный сахарный фрагмент, а "e" представляет собой 2'-МОЕ-сахарный фрагмент. Мотив межнуклеозидной связи для гэммеров (от 5' до 3'): soooossssssooss; где "s" представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

"Стартовый сайт" указывает на наибольший 5'-нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид комплементарен в последовательности гена человека. "Стартовый сайт" указывает на наибольший 3'-нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид комплементарен в последовательности гена человека. Каждый модифицированный олигонуклеотид, перечисленный в таблицах ниже, на 100% комплементарен SEQ ID NO: 1 (№ доступа в GENBANK: NM_020822.2) или SEQ ID NO: 2 (№ доступа в GENBANK: NC_000009.12 усеченный с нуклеотидов 135698001 по 135796000). "Н/Д" указывает, что модифицированный олигонуклеотид не 100% комплементарен этой конкретной последовательности гена.

Культивируемые клетки SH-SY5Y (клеточная линия нейробластомы) при плотности 20000 клеток на лунку обрабатывали 4000 нМ модифицированным олигонуклеотидом методом электропорации. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 ч из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК KCNT1 с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Набор праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека (прямая последовательность

GTCAACGTGCAGACCATGT,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; обратная последовательность

TCGCTCCCTCTTTCTAGTTTG,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12; последовательность зонда

AGCTCACCCACCCCTCCAACATG,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13) использовали для измерения уровней РНК, представленных в табл. 1-6, а набор праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека (прямая последовательность

CAGGTGGAGTTCTACGTCAA,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность

GAGAAGTTGAACAGCCGGAT,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда

TGATGAAGAACAGCTTGAGCCGCT,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO 16) использовали для измерения уровней РНК, представленных в табл. 7-38. Уровни РНК KCNT1 нормализовали к общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Снижение РНК KCNT1 представлено в табл. 1-6 ниже в виде процентов уровней РНК KCNT1 по отношению к необработанным контрольным (UTC) клеткам. В каждой таблице представлены результаты, полученные на отдельном аналитическом планшете. "НО" означает, что % UTC не определен для этого конкретного модифицированного олигонуклеотида в этом конкретном эксперименте из-за ошибки эксперимента. Однако активности выбранных модифицированных олигонуклеотидов, включая те, которые не определены в примере 1, успешно продемонстрированы в примере 2.

Таблица 1

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080685	17	36	4201	4220	AGTGGGAGCCGCCACCTTCT	107	21
1080691	50	69	4234	4253	CTGGCAGCTCGGACCCGACC	114	22
1080697	123	142	4307	4326	GTGTAGCCCCCGCCGCGCGC	83	23
1080703	194	213	16586	16605	GGAGCGCGCCGTCCCCCGCG	43	24
1080709	226	245	16618	16637	CAGGTCGCTCATCTTGAAGC	40	25
1080715	329	348	52098	52117	CGTAGAACTCCACCTGGACC	25	26
1080721	458	477	52991	53010	GGACGCGCACAAATGTAGAGC	28	27
1080727	590	609	57145	57164	TCGCCCACAGTGTCATCTTT	33	28
1080733	613	632	58871	58890	TATTATGGCCACGATGACCT	64	29
1080739	709	728	59190	59209	GTTGATCATCTCCAGGACGA	57	30
1080745	953	972	61703	61722	ACAGGTTCTCGCCCGCCCGC	78	31
1080751	1069	1088	61819	61838	GGCCACGCAGATCATGATGA	54	32
1080757	1125	1144	67046	67065	TGCCGCTCCATCCAGAGGTA	37	33
1080763	1229	1248	67150	67169	CGTTCAGGAAGTCCATGAGA	36	34
1080768	1498	1517	70851	70870	GAAGTCCTTCACGCCCCAGG	34	35
1080774	1852	1871	72865	72884	CTTCAGCCCGATGAGGCACA	54	36
1080780	1956	1975	72969	72988	GCCGAGTTCTCCTCCTTGGT	34	37
1080786	2197	2216	74829	74848	CAGGACGGGCGCGATGCTGG	57	38
1080792	2262	2281	74894	74913	ACCTCATCCTCCGACTGGTC	58	39
1080798	2460	2479	79374	79393	AGCTTGTTCTTGAACCCGTA	61	40
1080804	2478	2497	79392	79411	TCTGCCGAGACGATGATCAG	39	41
1080810	2503	2522	79417	79436	GTTGTACAGCCCATTGCCGG	66	42
1080816	2530	2549	79444	79463	GTAGTAGGCCCGCAGTGGA	42	43
1080822	2971	2990	86079	86098	GATGCTGAAGACGCGGCCGG	50	44
1080828	3078	3097	86595	86614	CAGAGGTACCCCGAGCCCGG	50	45
1080834	3387	3406	88332	88351	TGCAGGCTCTTGCGCCGTAG	53	46
1080840	3462	3481	88407	88426	TGCTGGCTGATCCACTCCGC	44	47
1080846	3525	3544	88470	88489	ATGCGGTTCTTCACCAGCTC	14	48
1080852	3842	3861	94221	94240	CCACCGTGTCTCACACGCT	23	49
1080858	3875	3894	94254	94273	GTAGAGTGTGCCATCCCCAG	23	50
1080864	4046	4065	94425	94444	AGCCCTGGTCACGAGTTGCG	61	51

1080870	4478	4497	94857	94876	TGCCCCCTAGATGCAGTGGC	44	52
1080876	4493	4512	94872	94891	CCATCTTCCGCCCAATGCCC	35	53
1080882	4502	4521	94881	94900	GGAAATGCACCATCTTCCGC	27	54
1080888	4698	4717	95077	95096	CCGTACAAACCAGTAAGGAA	23	55
1080894	4705	4724	95084	95103	GCGCTGACCGTACAAACCAG	16	56
1080900	H/П	H/П	90128	90147	GGTTTACCCGATTTCATGACA	26	57
1080906	H/П	H/П	3591	3610	ACACAGCACCTTTAGACGGG	153	58
1080912	H/П	H/П	6781	6800	ACTGCTCCCTAATATGGGCC	88	59
1080918	H/П	H/П	8833	8852	AAATGACCAACTCACTGGCG	77	60
			37277	37296			
1080924	H/П	H/П	14472	14491	CCTGGCATAGCCAGACACGG	92	61
1080930	H/П	H/П	17507	17526	TGCCGTACCCTACACGCTGG	30	62
1080936	H/П	H/П	18221	18240	ACTTCCTGCCCAATATCGGA	58	63
1080942	H/П	H/П	20077	20096	GGAGGGTCTCCAAGCGGCT	38	64
1080948	H/П	H/П	23023	23042	TTCACGGCCCCCTAAACCACC	74	65
1080954	H/П	H/П	24946	24965	GGAGGATTTCCCACGACATC	47	66
1080960	H/П	H/П	27095	27114	GGCCATTGAGCCACCAAGGG	30	67
1080966	H/П	H/П	29977	29996	CATTTTAACCCTCTTTGCCG	90	68
1080972	H/П	H/П	30914	30933	TCAATCCCGAACACCATGTC	61	69
1080978	H/П	H/П	32653	32672	GGTCCGAAATCCCAAGCCTG	23	70
1080984	H/П	H/П	34972	34991	GTGCCGGAATCCTCACCCCTT	51	71
1080990	H/П	H/П	38017	38036	ACCGGGCACAGATCCACCT	53	72
1080996	H/П	H/П	40434	40453	TCCGTGAGATCCACACTCCA	24	73
1081002	H/П	H/П	45589	45608	GGCTTCTATCTCACACCCGT	34	74
1081008	H/П	H/П	47517	47536	CCGTCTGCTCAAACCATCAG	60	75
1081014	H/П	H/П	49388	49407	GGCGGTACCCAGGGACCACC	58	76
1081020	H/П	H/П	52241	52260	CCAGCCTTCGCCATCGCCAG	33	77
1081026	H/П	H/П	56009	56028	GCGCCTGGCTATTGGGAGCT	25	78
			56073	56092			
1081032	H/П	H/П	60111	60130	ACCTGTGTCTCGGCTGAGGC	26	79
			60153	60172			
			60245	60264			
1081038	H/П	H/П	60194	60213	CGTCTCGGCTGAGGCCACG	36	80
			60286	60305			
1081044	H/П	H/П	64878	64897	CACCATGGCCATACCCATCG	61	81
1081050	H/П	H/П	66061	66080	GCATTGCACTTATCCAGCGC	27	82
1081056	H/П	H/П	67948	67967	GTCCACCCCAGACGATCCAC	29	83
			68544	68563			
1081062	H/П	H/П	67979	67998	ATGGTCCATCCCAGAAGGTC	34	84
			68118	68137			
1081068	H/П	H/П	68507	68526	AGAGGGTCCACCATGGATGG	50	85

			68563	68582			
1081074	Н/П	Н/П	68517	68536	GGTCCACCCAAGAGGGTCCA	34	86
			68573	68592			
1081080	Н/П	Н/П	69967	69986	TGTGCAGGCTGACAGCGGGT	13	87
			70025	70044			
1081086	Н/П	Н/П	71040	71059	TCCTGCCCCAGACGCACCGT	33	88
			71080	71099			
1081092	Н/П	Н/П	71173	71192	GTGTGCACACGCGCCCCTGCC	18	89
			71293	71312			
1081098	Н/П	Н/П	72815	72834	TCAGGTACCGCCGCTCACCC	89	90
1081104	Н/П	Н/П	75842	75861	GGGCTCTTACCCACATACTT	25	91
1081110	Н/П	Н/П	77408	77427	CGCCAGCCTTACCTTGTTCA	156	92
1081116	Н/П	Н/П	79137	79156	AGCTGTACCCACAGGCGGCA	69	93
1081122	Н/П	Н/П	82606	82625	CCGAGCATCCCCCTACGCCT	53	94
1081128	Н/П	Н/П	84928	84947	GTTCGCCCTTACTCATCAGT	63	95
1081134	Н/П	Н/П	86431	86450	CACAGGTCCATACCCACCG	51	96
1081140	Н/П	Н/П	91100	91119	TCCGAGCACCACAGTGCCCG	76	97
1081146	Н/П	Н/П	92063	92082	TGCCCGGACCACACGCTTCT	48	98

Таблица 2

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080686	19	38	4203	4222	CGAGTGGGAGCCGCCACCTT	113	99
1080692	77	96	4261	4280	GCGCCCCGTCAGGGAGTGGC	84	100
1080698	125	144	4309	4328	TGGTGTAGCCCCCGCCGCGC	59	101
1080704	199	218	16591	16610	GTCCAGGAGCGCGCCGTCCC	30	102
1080710	234	253	16626	16645	TCGGAGTCCAGGTCGCTCAT	31	103
1080716	357	376	52126	52145	AGCCGCTCCTTGAAGGTGTT	36	104
1080722	464	483	52997	53016	CGAGCAGGACGCGCACAAATG	21	105
1080728	591	610	57146	57165	ATCGCCCACAGTGTCATCTT	32	106
1080734	686	705	59167	59186	ACACGCGGAAGATCTGCTCC	41	107
1080740	760	779	59308	59327	GAACAGGTTCCGCAGCGGCG	20	108
1080746	955	974	61705	61724	GGACAGGTTCTCGCCCGCCC	53	109
1080752	1075	1094	61825	61844	CACGAGGGCCACGCAGATCA	83	110
1080758	1147	1166	67068	67087	GCTGTAGTTGCCCCCTGACT	48	111
1080764	1299	1318	67648	67667	TGGACATCCATCTCCGTGGG	28	112
1080769	1502	1521	70855	70874	GGGCGAAGTCCTTCACGGCC	26	113

1080775	1854	1873	72867	72886	CGCTTCAGCCCGATGAGGCA	52	114
1080781	1957	1976	72970	72989	GGCCGAGTTCTCCTCCTTGG	28	115
1080787	2207	2226	74839	74858	CGGCCAGTTCCAGGACGGGC	55	116
1080793	2266	2285	74898	74917	CGTCACCTCATCCTCCGACT	43	117
1080799	2473	2492	79387	79406	CGAGACGATGATCAGCTTGT	39	118
1080805	2479	2498	79393	79412	CTCTGCCGAGACGATGATCA	40	119
1080811	2504	2523	79418	79437	AGTTGTACAGCCCATTGCCG	42	120
1080817	2542	2561	79456	79475	CTTGCGGGATCTGTAGTAGG	60	121
1080823	3016	3035	86533	86552	GTAGTCCTTCACGAAGGACT	72	122
1080829	3079	3098	86596	86615	ACAGAGGTACCCCGAGCCCG	43	123
1080835	3411	3430	88356	88375	TTGCGGCTCAGCCTCCGGGC	32	124
1080841	3463	3482	88408	88427	CTGCTGGCTGATCCACTCCG	42	125
1080847	3526	3545	88471	88490	CATGCGGTTCTTACCAGCT	18	126
1080853	3847	3866	94226	94245	TAGTGCCACCGTGTCTCAC	26	127
1080859	3877	3896	94256	94275	GAGTAGAGTGTGCCATCCCC	15	128
1080865	4369	4388	94748	94767	GACGCACCCCTCTCACATGC	21	129
1080871	4480	4499	94859	94878	AATGCCCCCTAGATGCAGTG	28	130
1080877	4495	4514	94874	94893	CACCATCTTCCGCCCAATGC	24	131
1080883	4583	4602	94962	94981	CCGGAGGCTGAATTGTGCTT	27	132
1080889	4699	4718	95078	95097	ACCGTACAAACCAGTAAGGA	15	133
1080895	H/П	H/П	90121	90140	CCGATTCATGACATCACTGG	20	134
1080901	H/П	H/П	90129	90148	AGGTTTACCCGATTCATGAC	28	135
1080907	H/П	H/П	4599	4618	CCCAGCTTCTTACCAGGTCG	121	136
1080913	H/П	H/П	7382	7401	GGGTACACGATAACCCGTTCA	56	137
1080919	H/П	H/П	9148	9167	GCACCGGGCCTTATCTGATC	135	138
1080925	H/П	H/П	14834	14853	GCACACGGCCATAAGCAGGT	86	139
1080931	H/П	H/П	17508	17527	CTGCCGTACCCTACACGCTG	37	140
1080937	H/П	H/П	18644	18663	GCACAGCACGCCAAGACCGC	29	141
1080943	H/П	H/П	20549	20568	CGGCACTTCCACCTTACCCA	27	142
1080949	H/П	H/П	23033	23052	TCCTCGAACCTTCACGGCCC	42	143
1080955	H/П	H/П	25141	25160	TCGGAGAGCCACGCCCGTCA	43	144
1080961	H/П	H/П	27253	27272	ACAGGAATCTTTTCAAGGCC	43	145
1080967	H/П	H/П	30331	30350	CCCTCAAACAATTATGCGA	67	146
1080973	H/П	H/П	30919	30938	ACAGTTCAATCCCGAACACC	47	147
1080979	H/П	H/П	33660	33679	CTAGGACTATTATACCCAGC	31	148
1080985	H/П	H/П	36054	36073	TCGCTTTGCCTACCGCGAGC	88	149
1080991	H/П	H/П	38455	38474	CCGGCTCAAACCACCGCCAG	46	150
1080997	H/П	H/П	42272	42291	CGGCAGGTTCCACACGCAA	30	151
1081003	H/П	H/П	45594	45613	GGCACGGCTTCTATCTCACA	41	152
1081009	H/П	H/П	48647	48666	CCCTTTACCTCCCCGTGGAC	59	153
1081015	H/П	H/П	49818	49837	GCTTGTCACCCACCGGGCA	50	154

1081021	Н/П	Н/П	52720	52739	GCCCCACCTTACAGGTGCCT	39	155
1081027	Н/П	Н/П	56052	56071	GAGTGGAGACTCATCCCACC	33	156
	Н/П	Н/П	56116	56135			
1081033	Н/П	Н/П	60112	60131	CACCTGTGTCTCGGCTGAGG	44	157
			60154	60173			
			60246	60265			
1081039	Н/П	Н/П	60978	60997	AGTGGTGACCAGGCCTCGCT	27	158
1081045	Н/П	Н/П	65270	65289	GCCCACCCTTACCATCGCCA	35	159
1081051	Н/П	Н/П	66638	66657	GTCAGGAGCCTATGTCTGGG	29	160
1081057	Н/П	Н/П	67950	67969	TGGTCCACCCCAGACGATCC	23	161
			68546	68565			
1081063	Н/П	Н/П	68042	68061	CACCTGGATGGTCCACCCT	37	162
			68363	68382			
1081069	Н/П	Н/П	68508	68527	AAGAGGGTCCACCATGGATG	43	163
			68564	68583			
1081075	Н/П	Н/П	68538	68557	CCCAGACGATCCACCCCAGA	64	164
1081081	Н/П	Н/П	70254	70273	CACCGGTATCCCAGTGCCCC	58	165
1081087	Н/П	Н/П	71072	71091	CAGACGCACCGTCACCCACG	29	166
			71152	71171			
1081093	Н/П	Н/П	71174	71193	CGTGTGCACACGCGCCCTGC	21	167
			71294	71313			
1081099	Н/П	Н/П	72851	72870	GGCACACGCCATACCTGGGC	43	168
1081105	Н/П	Н/П	75990	76009	CCCCCATGCCCTACTCGGTC	49	169
1081111	Н/П	Н/П	77628	77647	GGTGCCTCTAACATAGACAC	49	170
1081117	Н/П	Н/П	79139	79158	ACAGCTGTACCCACAGGCGG	52	171
1081123	Н/П	Н/П	83317	83336	CGTCTCTGTATATGCCTGGC	50	172
1081129	Н/П	Н/П	84931	84950	CGGGTTCGCCCTTACTCATC	42	173
1081135	Н/П	Н/П	87153	87172	GCTGCCCCGATTCTTCCTGA	18	174
1081141	Н/П	Н/П	91137	91156	CGCAGGCATCCCACTCATGA	89	175
1081147	Н/П	Н/П	93676	93695	TCCGGCCTTCCTGACCATTC	23	176

Таблица 3

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
854697	1354	1373	67703	67722	CTGGAGGTAGATGACCCGCT	48	177
1080687	41	60	4225	4244	CGGACCCGACCCGAGGGAGA	65	178
1080693	79	98	4263	4282	CCGCGCCCCGTCAGGGAGTG	68	179
1080699	127	146	4311	4330	GTTGGTGTAGCCCCGCCGC	85	180

1080705	208	227	16600	16619	GCCGGCGGTGTCCAGGAGCG	36	181
1080711	237	256	16629	16648	ACCTCGGAGTCCAGGTCGCT	43	182
1080717	358	377	52127	52146	GAGCCGCTCCTTGAAGGTGT	36	183
1080723	517	536	55945	55964	GGAGTAGTTCTGCTTTGGGC	ND	184
1080729	594	613	57149	57168	TGGATCGCCCACAGTGTCAT	41	185
1080735	692	711	59173	59192	CGAAGGACACGCGGAAGATC	34	186
1080741	761	780	59309	59328	TGAACAGGTTCCGCAGCGGC	12	187
1080747	1012	1031	61762	61781	GTCACCGTAGCCCCACGGTGG	59	188
1080753	1105	1124	67026	67045	GACGAGCTCCTCGAACTGCA	23	189
1080759	1174	1193	67095	67114	GTGCTTCTCCGTCTGCGCAC	43	190
1080770	1710	1729	72314	72333	ATGCGCTGCCACTGCTCCGG	44	191
1080776	1855	1874	72868	72887	CCGCTTCAGCCCGATGAGGC	40	192
1080782	2163	2182	74795	74814	GAGCCGTTCTCCGTGGGCAG	73	193
1080788	2208	2227	74840	74859	TCGGCCAGTTCCAGGACGGG	60	194
1080794	2318	2337	77310	77329	GAGGGTAGCCCTTCACATAC	24	195
1080800	2474	2493	79388	79407	CCGAGACGATGATCAGCTTG	30	196
1080806	2484	2503	79398	79417	GCCGTCTCTGCCGAGACGAT	ND	197
1080812	2505	2524	79419	79438	AAGTTGTACAGCCCATTGCC	50	198
1080818	2550	2569	79464	79483	TTCAGCTCCTTGCGGGATCT	22	199
1080824	3017	3036	86534	86553	TGTAGTCCTTCACGAAGGAC	56	200
1080830	3107	3126	86766	86785	ACAGGTCGCCCTCGGTGATT	48	201
1080836	3433	3452	88378	88397	CCGGCCTGCCTGCTTGGGCG	45	202
1080842	3484	3503	88429	88448	GCGCCGGTACAGGCTGAGGC	41	203
1080848	3536	3555	88481	88500	CCAGGTGCTTCATGCGGTTC	30	204
1080854	3850	3869	94229	94248	CGCTAGTGCCACCGTGTCTT	22	205
1080860	3933	3952	94312	94331	GGCCCTCCCCCGCATGAGG	28	206
1080866	4370	4389	94749	94768	GGACGCACCCCTCTCACATG	31	207
1080872	4484	4503	94863	94882	GCCCAATGCCCCCTAGATGC	27	208
1080878	4496	4515	94875	94894	GCACCATCTTCCGCCCAATG	22	209
1080884	4631	4650	95010	95029	CGGGATCTCGCCTTGCTGAG	37	210
1080890	4700	4719	95079	95098	GACCGTACAAACCAGTAAGG	16	211
1080896	H/Π	H/Π	90124	90143	TACCCGATTTCATGACATCAC	19	212
1080902	H/Π	H/Π	90130	90149	CAGGTTTACCCGATTTCATGA	21	213
1080908	H/Π	H/Π	5393	5412	CCCTTAAAGACCATCCGCCC	41	214
1080914	H/Π	H/Π	7489	7508	CTGGCGGGCCCCACACATCC	63	215
1080920	H/Π	H/Π	11384	11403	ATGGATTTTCATCACGGCCT	72	216
1080926	H/Π	H/Π	16248	16267	GCGCACCCTCCTCCCTGAT	88	217
1080932	H/Π	H/Π	17509	17528	CCTGCCGTACCCTACACGCT	38	218
1080938	H/Π	H/Π	18670	18689	CGGCACACAACCCATGTGCC	93	219
1080944	H/Π	H/Π	20551	20570	AGCGGCACTTCCACCTTACC	ND	220
1080950	H/Π	H/Π	23042	23061	CCCRACTCTCTCGAACCT	48	221

1080956	H/П	H/П	25372	25391	GTGGCATTCCATGTTGACCC	38	222
1080962	H/П	H/П	27294	27313	ACCGTGTTTCTACATAAGCC	ND	223
1080968	H/П	H/П	30452	30471	GCTGTTACATCCGCAGTGAG	36	224
1080974	H/П	H/П	31098	31117	CCGTGTATACCTGTCTCCCC	59	225
1080980	H/П	H/П	34408	34427	ACAACAAGATCCAGGCACCG	41	226
1080986	H/П	H/П	36386	36405	GGAAGGACAATACCTTCGGC	29	227
1080992	H/П	H/П	38458	38477	TGCCCCGGCTCAAACCACCGC	23	228
1080998	H/П	H/П	42854	42873	CGCAGCATCCAAACCCACGG	39	229
1081004	H/П	H/П	45699	45718	CGGCACACACTATAGCCTCG	36	230
1081010	H/П	H/П	48773	48792	TCCGCCCTGACCATCGCCCC	38	231
1081016	H/П	H/П	50478	50497	GGCTCCTATCAATCGAATCT	ND	232
1081022	H/П	H/П	53235	53254	GGACCCTTCTCCCTACGCTG	34	233
1081028	H/П	H/П	57238	57257	TGGGTTCCCTACTTACTGAG	23	234
			58128	58147			
1081034	H/П	H/П	60113	60132	ACACCTGTGTCTCGGCTGAG	48	235
			60155	60174			
			60247	60266			
1081040	H/П	H/П	61142	61161	GCCAGGTCCCAGATGCTATC	23	236
1081046	H/П	H/П	65273	65292	GCAGCCCACCCTTACCATCG	45	237
1081052	H/П	H/П	66668	66687	CCGGTCTTCCAGGCACTCGC	19	238
1081058	H/П	H/П	67951	67970	ATGGTCCACCCAGACGATC	24	239
			68547	68566			
1081064	H/П	H/П	68062	68081	ATGGTCCACCCAGATGGTC	ND	240
1081070	H/П	H/П	68509	68528	CAAGAGGGTCCACCATGGAT	86	241
			68565	68584			
1081076	H/П	H/П	68649	68668	CCGGACAGTCTACCCAGAC	22	242
1081082	H/П	H/П	70255	70274	CCACCGGTATCCCAGTGCCC	42	243
1081088	H/П	H/П	71073	71092	CCAGACGCACCGTCACCCAC	48	244
			71153	71172			
1081094	H/П	H/П	71350	71369	ACACAGCTCGCCTAACTGCG	99	245
1081100	H/П	H/П	74164	74183	GGGCAGAGTGCCTACTGCGC	23	246
1081106	H/П	H/П	76774	76793	CCTCGGCATAACACATGGCC	82	247
1081112	H/П	H/П	77773	77792	GATCAGACACCCATGCCGGG	37	248
1081118	H/П	H/П	80495	80514	TCGGCCGGCCACGCCTTACT	30	249
1081124	H/П	H/П	84304	84323	GACTCCTCTCACACACCGGG	53	250
1081130	H/П	H/П	84933	84952	TCCGGGTTTCGCCCTTACTCA	73	251
1081136	H/П	H/П	87371	87390	GTGAAGCTGCGATGTTCTGG	22	252
1081142	H/П	H/П	91673	91692	ACCCGCTTCCTAACCCTGCA	38	253
1081148	H/П	H/П	95466	95485	GAGTTCTGTGCCACTGCGGG	9	254

Таблица 4

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080688	42	61	4226	4245	TCGGACCCGACCCGAGGGAG	125	255
1080694	80	99	4264	4283	TCCGCGCCCCGTGAGGGAGT	56	256
1080700	143	162	4327	4346	CAAACTCGAAGGTCCGGTTG	93	257
1080706	222	241	16614	16633	TCGCTCATCTTGAAGCCGGC	19	258
1080712	238	257	16630	16649	CACCTCGGAGTCCAGGTCGC	42	259
1080718	365	384	52134	52153	ACAGCTTGAGCCGCTCCTTG	38	260
1080724	531	550	55959	55978	GACGAGTCATTGAAGGAGTA	40	261
1080730	595	614	57150	57169	CTGGATCGCCCACAGTGTC	27	262
1080736	698	717	59179	59198	CCAGGACGAAGGACACGCGG	47	263
1080742	910	929	60490	60509	CCCCGTGAAAACGAGGCACA	46	264
1080748	1036	1055	61786	61805	CGATGGCCAGATCTTGGGCG	43	265
1080754	1106	1125	67027	67046	AGACGAGCTCCTCGAACTGC	46	266
1080760	1175	1194	67096	67115	CGTGCTTCTCCGTCTGCGCA	27	267
1080765	1491	1510	70844	70863	TTCACGGCCCAGGCGCGCAG	71	268
1080771	1764	1783	72368	72387	TTGCTGTCACCCATGCGGAT	39	269
1080777	1888	1907	72901	72920	CCCCGGGTTCAGCAGGATGC	48	270
1080783	2164	2183	74796	74815	CGAGCCGTTCTCCGTGGGCA	30	271
1080789	2210	2229	74842	74861	TGTCGGCCAGTTCAGGACG	85	272
1080795	2319	2338	77311	77330	GGAGGGTAGCCCTTCACATA	28	273
1080801	2475	2494	79389	79408	GCCGAGACGATGATCAGCTT	36	274
1080807	2486	2505	79400	79419	CGGCCGTCTCTGCCGAGACG	44	275
1080813	2512	2531	79426	79445	CACGATGAAGTTGTACAGCC	28	276
1080819	2689	2708	80708	80727	GTCCGCATAGATGATGCCAC	15	277
1080825	3018	3037	86535	86554	ATGTAGTCCTTCACGAAGGA	38	278
1080831	3114	3133	86773	86792	CGGATCCACAGGTCGCCCTC	25	279
1080837	3458	3477	88403	88422	GGCTGATCCACTCCGCGGCC	53	280
1080843	3522	3541	88467	88486	CGGTTCTTCACCAGCTCGGA	45	281
1080849	3663	3682	94042	94061	GGGTCGGAGCGGATGAGATA	29	282
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	22	283
1080861	3934	3953	94313	94332	TGGCCCTCCCCCGCATGAG	43	284
1080867	4371	4390	94750	94769	GGGACGCACCCCTCTCACAT	32	285
1080873	4486	4505	94865	94884	CCGCCCAATGCCCCCTAGAT	53	286
1080879	4497	4516	94876	94895	TGCACCATCTTCGCCCAAT	34	287
1080885	4632	4651	95011	95030	CCGGGATCTCGCCTTGCTGA	46	288
1080891	4702	4721	95081	95100	CTGACCGTACAAACCAGTAA	25	289
1080897	Н/П	Н/П	90125	90144	TTACCCGATTCATGACATCA	38	290

1080903	H/П	H/П	90131	90150	CCAGGTTTACCCGATTCATG	26	291
1080909	H/П	H/П	6181	6200	GGTTCTGACCACGCTGTTGC	79	292
1080915	H/П	H/П	7601	7620	AAGATGCCCATTTAACC GGG	84	293
1080921	H/П	H/П	11439	11458	AACTTGGAACCTCTACCTGG	71	294
1080927	H/П	H/П	16963	16982	CCTCCGCGCCCCAAGTCGGG	33	295
1080933	H/П	H/П	17641	17660	CCTGACCATTTTCAACCTCG	33	296
1080939	H/П	H/П	19044	19063	TGTCCTATAGACACCAACAC	61	297
1080945	H/П	H/П	21696	21715	ACGAAGCTTCCTCTTGCCTG	51	298
1080951	H/П	H/П	24071	24090	GACACCGTTCACATGTGATG	30	299
1080957	H/П	H/П	25510	25529	CCTTCGGGAGCCACACGCTC	61	300
1080963	H/П	H/П	28340	28359	GGGTACGGCCTCATCCAGGT	45	301
1080969	H/П	H/П	30456	30475	GGTGGCTGTTACATCCGCAG	38	302
1080975	H/П	H/П	31586	31605	GTAACGAACCACCACCAGCC	68	303
1080981	H/П	H/П	34524	34543	AGCCACACGCCATACAGTT	74	304
1080987	H/П	H/П	36895	36914	CTGCAGGGCCCTTACCGCG	45	305
1080993	H/П	H/П	38783	38802	CCCGCGCGCCCCCTACCTCTG	39	306
1080999	H/П	H/П	43235	43254	CCCGATATAGCCCTAGCTGA	55	307
1081005	H/П	H/П	46620	46639	GCCCCGTCCCTACACGGCTG	55	308
1081011	H/П	H/П	48803	48822	GGCCACTCCTCCTAGGCGGG	47	309
1081017	H/П	H/П	50894	50913	AGTCGGCTGCCTTAGCCCTC	38	310
1081023	H/П	H/П	55659	55678	AGGGTACATCCCACATCTGC	17	311
1081029	H/П	H/П	58506	58525	ACCTGGTTTTTCCCCACGGA	48	312
1081035	H/П	H/П	60114	60133	CACACCTGTGTCTCGGCTGA	45	313
			60156	60175			
			60248	60267			
1081041	H/П	H/П	61207	61226	CGGCACAGCCAGACAAGCGC	43	314
1081047	H/П	H/П	65470	65489	CGGAGGATACATATCTGCTG	33	315
1081053	H/П	H/П	67263	67282	GGGACTTGCCAAGCAGTCCT	72	316
			67384	67403			
1081059	H/П	H/П	67955	67974	CTGAATGGTCCACCCCAGAC	52	317
			68094	68113			
1081065	H/П	H/П	68143	68162	ATCCACCCTGGATGGTCCAC	34	318
			68366	68385			
1081071	H/П	H/П	68513	68532	CACCCAAGAGGGTCCACCAT	85	319
			68569	68588			
1081077	H/П	H/П	68940	68959	GGA ACTCTACCTTCAGCCCG	55	320
1081083	H/П	H/П	70954	70973	CAGATACACCATCACCCACG	87	321
1081089	H/П	H/П	71076	71095	GCCCCAGACGCACCGTCACC	26	322
			71156	71175			
1081095	H/П	H/П	71738	71757	GGTGGACCTTCCATCGCTCC	30	323
1081101	H/П	H/П	74408	74427	GGTTGGCTGATTCTGGGCTC	38	324

1081107	Н/П	Н/П	76923	76942	GGACTTAGCCCCATCAGGGC	19	325
1081113	Н/П	Н/П	78059	78078	GTGACCTGACAATTGACCCC	67	326
1081119	Н/П	Н/П	81776	81795	GACCAACTGACCATGCCAGG	53	327
1081125	Н/П	Н/П	84520	84539	CGGATGAGCCCTTCCTGAGC	60	328
1081131	Н/П	Н/П	85101	85120	GGGTCATTCTCAGCGGAGG	50	329
1081137	Н/П	Н/П	88514	88533	GTGTGCCCTTACCGTAGCCG	34	330
1081143	Н/П	Н/П	91674	91693	AACCCGCTTCCTAACCCCTGC	76	331
1081149	Н/П	Н/П	96183	96202	TGCGACTCCCCCATGGTGCC	72	332

Таблица 5

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080689	45	64	4229	4248	AGCTCGGACCCGACCCGAGG	97	333
1080695	81	100	4265	4284	GTCCGCGCCCCGTCAGGGAG	76	334
1080701	146	165	4330	4349	CGTCAAACCTCGAAGGTCCGG	102	335
1080707	223	242	16615	16634	GTGCTCATCTTGAAGCCGG	25	336
1080713	327	346	52096	52115	TAGAACTCCACCTGGACCCT	36	337
1080719	417	436	52950	52969	GAGAAGTTGAACAGCCGGAT	48	338
1080725	535	554	55963	55982	GGAGGACGAGTCATTGAAGG	45	339
1080731	597	616	57152	57171	ACCTGGATCGCCCACAGTGT	31	340
1080737	706	725	59187	59206	GATCATCTCCAGGACGAAGG	43	341
1080743	928	947	61678	61697	GTGCTGGATGCCGCAGGTCC	33	342
1080749	1066	1085	61816	61835	CACGCAGATCATGATGACCA	55	343
1080755	1114	1133	67035	67054	CCAGAGGTAGACGAGCTCCT	33	344
1080761	1210	1229	67131	67150	AAGGTCGATCTTGAGGGAGC	36	345
1080766	1493	1512	70846	70865	CCTTCACGGCCCAGGCGCGC	43	346
1080772	1776	1795	72380	72399	TCGCGGAAGAACTTGCTGTC	50	347
1080778	1954	1973	72967	72986	CGAGTTCTCTCCTTGGTGA	39	348
1080784	2175	2194	74807	74826	CGCCGGCTGCCCGAGCCGTT	54	349
1080790	2213	2232	74845	74864	AGCTGTGCGCCAGTTCAGG	56	350
1080796	2454	2473	79368	79387	TTCTTGAACCCGTAGGCCTT	44	351
1080802	2476	2495	79390	79409	TGCCGAGACGATGATCAGCT	31	352
1080808	2490	2509	79404	79423	TTGCCGGCCGTCTTGCCGA	46	353
1080814	2518	2537	79432	79451	CAGTGGCACGATGAAGTTGT	44	354
1080820	2696	2715	80715	80734	CCAGGTTGTCCGCATAGATG	33	355
1080826	3020	3039	86537	86556	TCATGTAGTCCTTCACGAAG	67	356
1080832	3117	3136	86776	86795	GTGCGGATCCACAGGTGCGC	41	357
1080838	3459	3478	88404	88423	TGGCTGATCCACTCCGCGGC	37	358

1080844	3523	3542	88468	88487	GCGGTTCTTACCAGCTCGG	18	359
1080850	3732	3751	94111	94130	TTGCAGGACGACAGCTTGTG	50	360
1080856	3859	3878	94238	94257	CCAGGGTCACGCTAGTGCCA	25	361
1080862	4032	4051	94411	94430	GTTGCGGTACATCTGTGTAA	8	362
1080868	4414	4433	94793	94812	CCTTCAGAAAGTCCTCGGC	29	363
1080874	4491	4510	94870	94889	ATCTTCCGCCCAATGCCCCC	42	364
1080880	4498	4517	94877	94896	ATGCACCATCTTCCGCCCAA	27	365
1080886	4634	4653	95013	95032	GCCCGGGATCTCGCCTTGCT	28	366
1080892	4703	4722	95082	95101	GCTGACCGTACAAACCAGTA	14	367
1080898	H/Π	H/Π	90126	90145	TTTACCCGATTTCATGACATC	46	368
1080904	H/Π	H/Π	2853	2872	CCCCAGATCGCCAGCCCGTC	76	369
1080910	H/Π	H/Π	6210	6229	GCACCAAGACCTATGGACTC	87	370
1080916	H/Π	H/Π	8477	8496	GGCGACGGTGCCAAGGAGGA	64	371
1080922	H/Π	H/Π	12789	12808	GAGCGCATCACTATTTTCTC	88	372
1080928	H/Π	H/Π	17266	17285	TGGGCTCATCCTGTTGGTCC	35	373
1080934	H/Π	H/Π	17803	17822	TAGAATATTCCATTCCCCGC	35	374
1080940	H/Π	H/Π	19220	19239	CTCATCCTATAGACACCAAC	37	375
			19266	19285			
1080946	H/Π	H/Π	22380	22399	ACTTCCCCGACCAGCTGAGA	68	376
1080952	H/Π	H/Π	24243	24262	GCGGGATTTCGCCCTCTCAGG	18	377
1080958	H/Π	H/Π	26459	26478	CCCTCGCCGACCACTGGCCT	24	378
1080964	H/Π	H/Π	28499	28518	CAGGTTCTACCTACCAAGGG	28	379
1080970	H/Π	H/Π	30784	30803	ATCACCATAACCAGACCCGG	35	380
1080976	H/Π	H/Π	31773	31792	TGCAACATTTTCAAGCCTCG	24	381
1080982	H/Π	H/Π	34618	34637	GCAATGGAAGCCACACTCGA	44	382
1080988	H/Π	H/Π	37260	37279	GCGCTCCCGATACCTGCCCT	39	383
1080994	H/Π	H/Π	39863	39882	TTGACCTTAGCCTCAACCGC	65	384
1081000	H/Π	H/Π	43695	43714	TCGGCCTACGCCAGGCTCTC	57	385
1081006	H/Π	H/Π	46984	47003	GGGCGCAGCCACACACTCGC	28	386
1081012	H/Π	H/Π	49047	49066	GGGTGACTTCCCAACTGGCT	41	387
1081018	H/Π	H/Π	51273	51292	TGGCTCACCTACCGTGGCCA	77	388
1081024	H/Π	H/Π	55801	55820	GGGCTAACCCCCACATCAGA	38	389
1081030	H/Π	H/Π	58944	58963	CTGTGAGGTGCCATCCCGGG	68	390
1081036	H/Π	H/Π	60146	60165	TCTCGGCTGAGGCCACGGG	38	391
			60192	60211			
			60284	60303			
1081042	H/Π	H/Π	63494	63513	GGTGAGATTTACGGATTGGG	29	392
1081048	H/Π	H/Π	65546	65565	ACAATCTCCCCCAAAGCGGC	23	393
1081054	H/Π	H/Π	67914	67933	CCCGGACGATCCACCCTGGA	45	394
1081060	H/Π	H/Π	67956	67975	CCTGAATGGTCCACCCCAGA	52	395
			68095	68114			

1081066	Н/П	Н/П	68154	68173	CACCCTAGACAATCCACCCT	53	396
1081072	Н/П	Н/П	68515	68534	TCCACCCAAGAGGGTCCACC	29	397
			68571	68590			
1081078	Н/П	Н/П	69277	69296	ATGGCCTACGCCCTTGCCCT	48	398
1081084	Н/П	Н/П	71037	71056	TGCCCCAGACGCACCGTCAC	32	399
			71077	71096			
			71157	71176			
1081090	Н/П	Н/П	71165	71184	ACGCGCCCTGCCCCAGACGC	34	400
			71285	71304			
1081096	Н/П	Н/П	71768	71787	GACCTCAACCCCCTACTTGG	82	401
1081102	Н/П	Н/П	74644	74663	CGGCGAGTTCCCAGAGCTCA	43	402
1081108	Н/П	Н/П	77143	77162	CCGTTCTTCCCTTAACCACC	38	403
1081114	Н/П	Н/П	78693	78712	CCGGCCACAGATTATAACCC	60	404
1081120	Н/П	Н/П	81784	81803	GGAGTTCTGACCAACTGACC	63	405
1081126	Н/П	Н/П	84783	84802	GCATCCAGAATTCCAGCCGT	32	406
1081132	Н/П	Н/П	86404	86423	GCTCGCCACCCCTCATGCAT	42	407
1081138	Н/П	Н/П	88517	88536	GCCGTGTGCCCTTACCGTAG	40	408
1081144	Н/П	Н/П	91686	91705	TGCTCGCCCCCAACCCGCT	48	409
1081150	Н/П	Н/П	96608	96627	GGGAGGATTCACAGGCCGCT	41	410

Таблица 6

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080690	46	65	4230	4249	CAGCTCGGACCCGACCCGAG	74	411
1080696	121	140	4305	4324	GTAGCCCCCGCCGCGCGCCT	53	412
1080702	191	210	16583	16602	GCGCGCCGTCCCCGCGCAG	76	413
1080708	225	244	16617	16636	AGGTCGCTCATCTTGAAGCC	47	414
1080714	328	347	52097	52116	GTAGAACTCCACCTGGACCC	46	415
1080720	457	476	52990	53009	GACGCGCACAATGTAGAGCA	40	416
1080726	547	566	55975	55994	CCAGTTGATCTCGGAGGACG	50	417
1080732	611	630	58869	58888	TTATGGCCACGATGACCTGG	52	418
1080738	708	727	59189	59208	TTGATCATCTCCAGGACGAA	71	419
1080744	948	967	61698	61717	TTCTCGCCCGCCGCTCCAG	66	420
1080750	1067	1086	61817	61836	CCACGCAGATCATGATGACC	57	421
1080756	1123	1142	67044	67063	CCGCTCCATCCAGAGGTAGA	52	422
1080762	1214	1233	67135	67154	TGAGAAGGTCGATCTTGAGG	75	423
1080767	1494	1513	70847	70866	TCCTTCACGGCCAGGCGCG	49	424
1080773	1778	1797	72382	72401	ACTCGCGGAAGAACTTGCTG	45	425

1080779	1955	1974	72968	72987	CCGAGTTCTCCTCCTTGGTG	26	426
1080785	2176	2195	74808	74827	CCGCCGGCTGCCCCGAGCCGT	40	427
1080791	2261	2280	74893	74912	CCTCATCTCCGACTGGTCG	38	428
1080797	2455	2474	79369	79388	GTTCTTGAACCCGTAGGCCT	35	429
1080803	2477	2496	79391	79410	CTGCCGAGACGATGATCAGC	34	430
1080809	2502	2521	79416	79435	TTGTACAGCCCATTGCCGGC	46	431
1080815	2519	2538	79433	79452	GCAGTGGCACGATGAAGTTG	61	432
1080821	2954	2973	86062	86081	CGGCGGCGAACGGCAGGCGG	27	433
1080827	3037	3056	86554	86573	CAGCCGGGTGATGGTGATCA	52	434
1080833	3118	3137	86777	86796	CGTGCGGATCCACAGGTCGC	44	435
1080839	3461	3480	88406	88425	GCTGGCTGATCCACTCCGCG	53	436
1080845	3524	3543	88469	88488	TGCGGTTCTTACCAGCTCG	48	437
1080851	3840	3859	94219	94238	ACCGTGTCTCACACGCTCC	19	438
1080857	3861	3880	94240	94259	CCCCAGGGTCACGCTAGTGC	25	439
1080863	4033	4052	94412	94431	AGTTGCGGTACATCTGTGTA	23	440
1080869	4456	4475	94835	94854	GGACAGTTCAGTGTGAAGTA	47	441
1080875	4492	4511	94871	94890	CATCTTCCGCCCAATGCCCC	42	442
1080881	4501	4520	94880	94899	GAAATGCACCATCTTCCGCC	39	443
1080887	4641	4660	95020	95039	AGCCGCCGCCCGGGATCTCG	55	444
1080893	4704	4723	95083	95102	CGCTGACCGTACAAACCAGT	39	445
1080899	H/Π	H/Π	90127	90146	GTTTACCCGATTCATGACAT	38	446
1080905	H/Π	H/Π	3435	3454	GGAGAACTGCGATTTCTGTC	88	447
1080911	H/Π	H/Π	6282	6301	CCCCTCTGAACCATAGCACC	91	448
1080917	H/Π	H/Π	8832	8851	AATGACCAACTCACTGGCGC	40	449
			37276	37295			
1080923	H/Π	H/Π	12935	12954	CGCGGGAGCCCCAAACCCAC	63	450
1080929	H/Π	H/Π	17285	17304	AGCGGATGAATTATTCCCAT	30	451
1080935	H/Π	H/Π	17804	17823	GTAGAATATTCCATTCCCCG	32	452
1080941	H/Π	H/Π	19315	19334	TGTCCCATCTATAGACACC	47	453
1080947	H/Π	H/Π	22762	22781	CACTCACGCCTTCACGCAGA	52	454
1080953	H/Π	H/Π	24432	24451	TGGTGGCTTCCTGACGCGGA	48	455
1080959	H/Π	H/Π	26473	26492	CAGACTGGCCACGCCCCCTCG	56	456
1080965	H/Π	H/Π	29889	29908	CACTCGCCTTTTATAGAGCCC	44	457
1080971	H/Π	H/Π	30872	30891	TCTCAGATTCACAATCCCGG	30	458
1080977	H/Π	H/Π	32351	32370	CCCCCTCGCCACGCATGGTT	28	459
1080983	H/Π	H/Π	34970	34989	GCCGGAATCCTCACCCTTAG	38	460
1080989	H/Π	H/Π	37589	37608	CCGGCCCCGCCCAAACCTCAC	54	461
1080995	H/Π	H/Π	40432	40451	CGTGAGATCCACACTCCAGA	36	462
1081001	H/Π	H/Π	44414	44433	GGTGACAACCACACTCGAGG	32	463
1081007	H/Π	H/Π	47083	47102	GGGAACATCGCCATTCCCAG	78	464
1081013	H/Π	H/Π	49373	49392	CCACCGGGCCCTAAAAGCAT	83	465

1081019	Н/П	Н/П	52235	52254	TTCGCCATCGCCAGGCTTGC	40	466
1081025	Н/П	Н/П	56008	56027	CGCCTGGCTATTGGGAGCTG	40	467
			56072	56091			
1081031	Н/П	Н/П	59374	59393	GCCCCGGCTTACAATCATGT	63	468
1081037	Н/П	Н/П	60147	60166	GTCTCGGCTGAGGCCACGG	30	469
			60193	60212			
			60285	60304			
1081043	Н/П	Н/П	64874	64893	ATGGCCATACCCATCGATGC	22	470
1081049	Н/П	Н/П	65596	65615	AAGCAGCCCCAGGGATTGCG	28	471
1081055	Н/П	Н/П	67917	67936	CACCCCGGACGATCCACCCT	52	472
1081061	Н/П	Н/П	67958	67977	ACCCCTGAATGGTCCACCCCA	49	473
			68097	68116			
1081067	Н/П	Н/П	68342	68361	GAGATCCATCCCAGATGGTT	58	474
1081073	Н/П	Н/П	68516	68535	GTCCACCCAAGAGGGTCCAC	29	475
			68572	68591			
1081079	Н/П	Н/П	69658	69677	GGTGGAGACCCACCTAGGT	46	476
1081085	Н/П	Н/П	71038	71057	CTGCCCCAGACGCACCGTCA	21	477
			71078	71097			
			71158	71177			
1081091	Н/П	Н/П	71166	71185	CACGCGCCCTGCCCCAGACG	73	478
			71286	71305			
1081097	Н/П	Н/П	72438	72457	CCGGCCTTACTTCTTGTTGGG	66	479
1081103	Н/П	Н/П	74938	74957	GCACTCACTCTACCACGGAG	79	480
1081109	Н/П	Н/П	77306	77325	GTAGCCCTTCACATACCTGG	64	481
1081115	Н/П	Н/П	78899	78918	GTGGTTCATTCCAGACTGGA	42	482
1081121	Н/П	Н/П	81950	81969	GTCCCTTGTCATAACAAGGA	59	483
1081127	Н/П	Н/П	84926	84945	TCGCCCTTACTCATCAGTGG	50	484
1081133	Н/П	Н/П	86428	86447	AGGTCCATACCCACCGGCC	39	485
1081139	Н/П	Н/П	89027	89046	GGTCCCCACCAGTCTTGTTTC	49	486
1081145	Н/П	Н/П	91719	91738	TCCGACCTTTACTCCAGGCC	21	487
1081151	Н/П	Н/П	96762	96781	CGGGTGCTCCCTAACCTGG	71	488

Таблица 7

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайг	SEQ ID NO: 1 Стоп сайг	SEQ ID NO: 2 Старт сайг	SEQ ID NO: 2 Стоп сайг	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT 1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	24	283
1337234	Н/П	Н/П	18642	18661	ACAGCACGCCAAGACCGCTA	28	489
1337247	Н/П	Н/П	22973	22992	CGTGCCCCACCCTCACCTTT	33	490

1337271	H/Π	H/Π	25733	25752	ACTGGCAGAATCATCAGTAA	49	491
1337272	H/Π	H/Π	31118	31137	AGCGAACTTAATTATATCTC	31	492
1337277	H/Π	H/Π	67945	67964	CACCCCAGACGATCCACCCT	51	493
1337307	H/Π	H/Π	48755	48774	CCACACTCCACTCCAAGGCA	31	494
1337319	H/Π	H/Π	19177	19196	CTCCCATCCTATACACACCA	41	495
1337323	H/Π	H/Π	47075	47094	CGCCATTCCCAGAGTCCACA	31	496
1337325	H/Π	H/Π	66012	66031	GCCTTGCCACACAAAACAGT	43	497
1337327	H/Π	H/Π	87839	87858	AGCACATCCTGGCCTTGCCC	12	498
1337332	H/Π	H/Π	54378	54397	GGTTCTGCCCTCTTCTGACC	9	499
1337337	H/Π	H/Π	19881	19900	GACTCACCCAACCCTACCAT	58	500
1337378	H/Π	H/Π	42262	42281	CCACACGCAACAAAGGCACC	40	501
1337473	H/Π	H/Π	33706	33725	GATGACGGTCCCATGCTGAT	30	502
1337479	H/Π	H/Π	44857	44876	CTCTCACACCTCTAAGAGCC	68	503
1337515	H/Π	H/Π	40232	40251	GCGAGGCCACCCATGTGAAA	48	504
1337557	H/Π	H/Π	31679	31698	AGCTGAACCACCCACAGAGA	61	505
1337565	H/Π	H/Π	73927	73946	CACCGTGTAACAACACCCCA	36	506
1337570	H/Π	H/Π	22293	22312	ACCGCAACCCCTTCTGCTTG	32	507
1337582	H/Π	H/Π	18187	18206	CTGCCGTTTTCAAGAATTAA	28	508
1337624	H/Π	H/Π	34958	34977	ACCCTTAGCCCTCATCAGGA	45	509
1337658	H/Π	H/Π	17714	17733	GACTCTAGTTACAAACATGA	30	510
1337674	H/Π	H/Π	48074	48093	ACGATCCATTTCCCCTGCA	28	511
1337696	H/Π	H/Π	86209	86228	AGAGGGAGTCCTATCATTCA	32	512
1337729	H/Π	H/Π	29630	29649	CCTGGTGCCACACCTCCCTT	31	513
1337790	H/Π	H/Π	37484	37503	CCTCCATGCACCCGTGCCAC	31	514
1337831	H/Π	H/Π	62061	62080	TCACGGGACTCCATCATTAC	37	515
1337853	H/Π	H/Π	76382	76401	CGGACACACAACATACGCAA	61	516
1337856	H/Π	H/Π	32675	32694	GTTTTAAGCACACCATCCCCG	57	517
1337871	H/Π	H/Π	93318	93337	CTTCATAGCAACCCATGCCT	36	518
1337874	H/Π	H/Π	68280	68299	CACCCTGGACAGTCTACCTT	43	519
1337896	H/Π	H/Π	62937	62956	GAAAGCCACACACAACTGGC	27	520
1337952	H/Π	H/Π	81978	81997	GGCAGGCCCCTTCCCTCTCA	36	521
1337988	H/Π	H/Π	55656	55675	GTACATCCCACATCTGCGGG	21	522
1337990	H/Π	H/Π	24539	24558	GGCATAAACACACTTACACC	35	523
1338022	H/Π	H/Π	21423	21442	CCCCCGACATACACAGCATC	40	524
1338028	H/Π	H/Π	39245	39264	ACCAGCCCAAGCATACCCCA	43	525
1338062	H/Π	H/Π	27209	27228	GGAGTACTCTCCACAGACCC	23	526
1338153	H/Π	H/Π	78619	78638	GGAGGTCCCCTCCGTGGCCG	53	527
1338221	H/Π	H/Π	89346	89365	GCCCATGGCTTCATCAACGG	24	528
1338284	H/Π	H/Π	82786	82805	GAACACAGAATCCTGTGAAC	51	529
1338312	H/Π	H/Π	53236	53255	GGGACCCTTCTCCCTACGCT	14	530
1338327	H/Π	H/Π	71160	71179	CCCTGCCCCAGACGCACCGT	26	531

1338371	Н/П	Н/П	75708	75727	TTGACCCACCCAGAGGCA	56	532
1338380	Н/П	Н/П	58395	58414	ACCCAGTCATGAACTAGGTC	25	533
1338411	Н/П	Н/П	68885	68904	GCCCCTGTTCTATTTGAGC	64	534
1338472	Н/П	Н/П	43184	43203	TCTACTCTGCCCAAGGCCCT	52	535
1338475	3837	3856	94216	94235	GTGTCCTCACACGCTCCTCC	15	536
1338539	Н/П	Н/П	77536	77555	CCTTGCAGAATTCTTGCAGC	41	537
1338584	Н/П	Н/П	87032	87051	TAGCAAAGCTGATCTAGCCC	16	538
1338668	Н/П	Н/П	45674	45693	AGACGCATCCATTTCTCCA	28	539
1338714	Н/П	Н/П	50484	50503	GGCACTGGCTCCTATCAATC	21	540
1338732	Н/П	Н/П	30479	30498	GGGCTTTTCCCAGGCAGGCC	30	541
1338757	Н/П	Н/П	40855	40874	TAATCAGCTCCCAATCCCTC	59	542
1338790	Н/П	Н/П	92433	92452	CTGTGTCCACACCTGCGGGA	30	543
1338877	4746	4765	95125	95144	CTTCATGCCTCCAGAATGCA	28	544
1338944	Н/П	Н/П	51865	51884	TGAAGATTCTCCCCGCAGC	59	545
1338988	Н/П	Н/П	49201	49220	ACCAGACCCAGAATCTCCT	42	546
1339065	Н/П	Н/П	84233	84252	ACCAGCAGCATCCTTAATAA	48	547
1339137	Н/П	Н/П	72442	72461	CAGCCCGGCCTTACTTCTTG	38	548
1339151	Н/П	Н/П	27805	27824	CCCAGGCAAACCGCCCAGCA	20	549
1339156	Н/П	Н/П	91716	91735	GACCTTTACTCCAGGCCTCA	13	550
1339160	Н/П	Н/П	90703	90722	ACGAAGGTCACCATCCACCT	19	551
1339168	Н/П	Н/П	23662	23681	TTGGACACCATCCCGGGCCT	16	552
1339180	4265	4284	94644	94663	CAGAGTGCAGAACAGCAGCC	41	553
1339217	Н/П	Н/П	69820	69839	GCCCTGTTCTCTGAAGCAAC	26	554
1339277	Н/П	Н/П	65182	65201	ATCACTGTCCCAATCACCCC	58	555
1339289	4507	4526	94886	94905	TCCATGGAAATGCACCATCT	23	556
1339330	Н/П	Н/П	60779	60798	GGGCCAGTCCCCTTCTCTAC	21	557
1339365	Н/П	Н/П	36572	36591	CAAGAGAACATCTGTGCCGT	32	558
1339417	Н/П	Н/П	57078	57097	CAGTAGGGCACCACAGCCAC	67	559
1339423	Н/П	Н/П	58942	58961	GTGAGGTGCCATCCCGGGCA	29	560
1339454	Н/П	Н/П	85145	85164	GGCGGTACATCCACGGGCTC	39	561
1339481	Н/П	Н/П	56447	56466	GGTGCCTTCCTTTGCCGTAA	13	562
1339523	Н/П	Н/П	20544	20563	CTTCCACCTTACCCAGACCT	37	563
1339569	Н/П	Н/П	32356	32375	GTGGTCCCCCTCGCCACGCA	26	564
1339621	Н/П	Н/П	79249	79268	AGACCCCTCACCAAACATCC	51	565

Таблица 8

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
------------------	----------------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------	---------------------------------	---------------	------------

1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	30	283
1337226	H/П	H/П	37418	37437	CGGCAGGTCCCTGACAGGCA	12	566
1337228	H/П	H/П	93317	93336	TTCATAGCAACCCATGCCTA	59	567
1337243	H/П	H/П	57076	57095	GTAGGGCACCACAGCCACTA	56	568
1337267	H/П	H/П	56391	56410	GAGACGGGCTTCCTTGATC	27	569
1337329	H/П	H/П	60574	60593	GCATCTGTATCCCCTCGCCC	12	570
1337365	H/П	H/П	82776	82795	TCCTGTGAACTTCCTCCCCT	55	571
1337400	H/П	H/П	50482	50501	CACTGGCTCCTATCAATCGA	50	572
1337409	H/П	H/П	68260	68279	AGATGGTCCACCCCACATGA	44	573
1337462	H/П	H/П	34887	34906	CCAGGGCTGACCCTTGACT	47	574
1337506	H/П	H/П	76381	76400	GGACACACAACATACGCAAC	69	575
1337528	H/П	H/П	73718	73737	CCATGGGCCTCCACCTGCTC	62	576
1337575	H/П	H/П	90700	90719	AAGGTCACCATCCACCTGGC	18	577
1337595	H/П	H/П	49164	49183	CAGCACGGCCTCCCGAGCT	35	578
1337598	H/П	H/П	51825	51844	AGTCTGGGCCCTCCAGGCCG	55	579
1337622	H/П	H/П	19121	19140	ACACACCAACACCACAGGGC	22	580
			19165	19184			
1337673	H/П	H/П	68884	68903	CCCCTGTTCTATTTTGAGCC	42	581
1337677	H/П	H/П	67941	67960	CCAGACGATCCACCCTAAAT	51	582
1337684	H/П	H/П	22968	22987	CCCACCCTCACCTTTGGGTC	50	583
1337708	H/П	H/П	91714	91733	CCTTTACTCCAGGCCTCAGT	76	584
1337816	H/П	H/П	27208	27227	GAGTACTCTCCACAGACCCC	35	585
1337925	H/П	H/П	29628	29647	TGGTGCCACACCTCCCTTCA	46	586
1337956	H/П	H/П	78566	78585	ACTGGAAACCATCCACAGAT	56	587
1337975	H/П	H/П	54376	54395	TTCTGCCCTCTTCTGACCTA	23	588
1338018	H/П	H/П	93878	93897	CACAGGTGCTACTCACACAA	53	589
1338027	4745	4764	95124	95143	TTCATGCCTCCAGAATGCAT	31	590
1338042	H/П	H/П	18184	18203	CCGTTTTCAAGAATTAACCA	19	591
1338060	H/П	H/П	43150	43169	GAGGAAGCCACCACCTGTCA	49	592
1338124	H/П	H/П	17646	17665	TGTGTCCTGACCATTTTCAA	26	593
1338160	H/П	H/П	42252	42271	CAAAGGCACCCCCTTATCTC	66	594
1338161	H/П	H/П	22247	22266	GAGAGAAGCCTCTCTGTGTT	44	595
1338269	H/П	H/П	75543	75562	ACTTGGCCCCAAACCTAGGC	39	596
1338324	H/П	H/П	62935	62954	AAGCCACACACAACCTGGCTT	66	597
1338369	H/П	H/П	58383	58402	ACTAGGTCACCCACCCAGGA	52	598
1338422	H/П	H/П	55655	55674	TACATCCCACATCTGCGGGA	23	599
1338464	H/П	H/П	87027	87046	AAGCTGATCTAGCCCAGGTC	28	600
1338477	H/П	H/П	66011	66030	CCTTGCCACACAAAACAGTT	53	601
1338483	H/П	H/П	85116	85135	CCGTGGCCAACTCTCGGGTC	50	602
1338523	H/П	H/П	47069	47088	TCCCAGAGTCCACACCCGGC	38	603
1338533	H/П	H/П	53183	53202	TGGCTTTTTTCATCCTGGGA	8	604

1338553	H/П	H/П	71083	71102	GCATCCTGCCCCAGACGCAC	32	605
1338579	H/П	H/П	40139	40158	GCTACAGCTCCCATGCTGCA	41	606
1338676	H/П	H/П	31675	31694	GAACCACCCACAGAGAGGCC	43	607
1338677	H/П	H/П	92432	92451	TGTGTCCACACCTGCGGGAT	29	608
1338698	4503	4522	94882	94901	TGGAAATGCACCATCTTCCG	22	609
1338706	H/П	H/П	39169	39188	GGCTTCGGCCTCACTCACCT	32	610
1338721	H/П	H/П	58927	58946	GGGCAGGCACTCACTTTGTA	67	611
1338726	H/П	H/П	23651	23670	CCCGGGCCTTTCTGCTCCA	31	612
1338753	H/П	H/П	21375	21394	GAAGCCGCACCTCCACTGCC	46	613
1338771	H/П	H/П	32673	32692	TTTAAGCACACCATCCCGGA	65	614
1338793	H/П	H/П	48754	48773	CACACTCCACTCCAAGGCAA	74	615
1338825	H/П	H/П	27739	27758	GCTGAGGGTCCCAAACCCAG	35	616
1338845	H/П	H/П	72437	72456	CGGCCTTACTTCTTGTGGGC	50	617
1338852	H/П	H/П	45673	45692	GACGCATCCATTTCTCCAC	31	618
1338905	H/П	H/П	36489	36508	AGGATCTTCGCAACTTGCTG	38	619
1338915	H/П	H/П	79245	79264	CCCTCACCAAACATCCCCCG	84	620
1338943	H/П	H/П	32279	32298	ATTTGGCCCAACACACACGG	66	621
1338969	H/П	H/П	87774	87793	AGCCCTGATCCCTCTTGCAA	19	622
1338983	4264	4283	94643	94662	AGAGTGCAGAACAGCAGCCC	24	623
1339093	H/П	H/П	65181	65200	TCACTGTCCCAATCACCCCC	69	624
1339109	H/П	H/П	40854	40873	AATCAGCTCCCAATCCCTCC	82	625
1339133	H/П	H/П	33704	33723	TGACGGTCCCATGCTGATCA	37	626
1339167	H/П	H/П	48034	48053	GCGATCTGTCTTCACGAGTC	33	627
1339170	H/П	H/П	25732	25751	CTGGCAGAATCATCAGTAAC	74	628
1339194	H/П	H/П	31117	31136	GCGAACTTAATTATATCTCC	16	629
1339212	H/П	H/П	89345	89364	CCCATGGCTTCATCAACGGA	46	630
1339228	H/П	H/П	81929	81948	GCAGTGGTTATACTGAACCT	42	631
1339262	H/П	H/П	44846	44865	CTAAGAGCCCTTGTCTGCCA	63	632
1339388	H/П	H/П	20528	20547	ACCTGAGACACCCCCATGGC	70	633
1339451	H/П	H/П	30453	30472	GGCTGTTACATCCGCAGTGA	16	634
1339467	H/П	H/П	69811	69830	TCTGAAGCAACCCCCCAGCT	63	635
1339471	H/П	H/П	19854	19873	GAAGCAAGCCCTTTGGGCA	30	636
1339491	H/П	H/П	62059	62078	ACGGGACTCCATCATTACCC	15	637
1339558	H/П	H/П	18574	18593	GGAGTGAGTCCCAGTGGTTA	56	638
1339564	H/П	H/П	86207	86226	AGGGAGTCCTATCATTGAGA	33	639
1339578	H/П	H/П	77410	77429	GCCGCCAGCCTTACCTTGTC	80	640
1339626	H/П	H/П	24534	24553	AAACACACTTACACCCATTC	33	641
1339630	H/П	H/П	84232	84251	CCAGCAGCATCCTTAATAAT	61	642

Таблица 9

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	21	283
1337246	Н/П	Н/П	65180	65199	CACTGTCCCAATCACCCCA	51	643
1337258	Н/П	Н/П	19136	19155	TCCCTCCTGTCTATACACA	56	644
1337259	623	642	58881	58900	CCAGGAAGCTTATTATGGCC	19	645
1337266	Н/П	Н/П	55630	55649	GGTAGCCCCAACCCAACAGC	17	646
1337417	Н/П	Н/П	92410	92429	GACGGCCTGACACCTGCCCC	25	647
1337494	Н/П	Н/П	30386	30405	CCGCTGGCTCTTTCTGCC	34	648
1337654	Н/П	Н/П	81925	81944	TGGTTATACTGAACCTGTTT	28	649
1337688	4500	4519	94879	94898	AAATGCACCATCTCCGCCC	33	650
1337702	4744	4763	95123	95142	TCATGCCTCCAGAATGCATC	20	651
1337728	Н/П	Н/П	54372	54391	GCCCTCTTCTGACCTAGACA	23	652
1337760	Н/П	Н/П	67938	67957	GACGATCCACCCTAAATGGT	33	653
1337775	Н/П	Н/П	27199	27218	CCACAGACCCCTCCTTCTGA	44	654
1337794	Н/П	Н/П	53182	53201	GGCTTTTCCATCCTGGGAC	14	655
1337801	Н/П	Н/П	68883	68902	CCCTGTTCTATTTTGAGCCT	52	656
1337808	Н/П	Н/П	69810	69829	CTGAAGCAACCCCCCAGCTT	65	657
1337819	Н/П	Н/П	22967	22986	CCACCCTACCTTTGGGTCA	54	658
1337833	Н/П	Н/П	46983	47002	GGCGCAGCCACACACTCGCC	47	659
1338021	Н/П	Н/П	29627	29646	GGTGCCACACCTCCCTTCAA	44	660
1338053	Н/П	Н/П	86206	86225	GGGAGTCCTATCATTAGAA	38	661
1338129	Н/П	Н/П	24533	24552	AACACACTTACACCATTC	28	662
1338163	Н/П	Н/П	83786	83805	TGGCAGAGCATCTCACTGAC	58	663
1338193	Н/П	Н/П	49144	49163	CTGTTGTTCTCCCTCCGCT	42	664
1338266	Н/П	Н/П	40138	40157	CTACAGCTCCCATGCTGCAC	51	665
1338292	Н/П	Н/П	78190	78209	GTGGTTTGCTTTCCTGATCT	24	666
1338314	Н/П	Н/П	58348	58367	GGCCTGTGCACTCTCCACCC	48	667
1338316	Н/П	Н/П	40739	40758	TGCAGCACCCATAAGTGGGC	54	668
1338339	Н/П	Н/П	21372	21391	GCCGCACCTCCACTGCCACA	44	669
1338487	Н/П	Н/П	90682	90701	GCCTGGGCAGCCATAAAGCC	39	670
1338514	Н/П	Н/П	85115	85134	CGTGGCCAACCTCTCGGGTCA	76	671
1338561	Н/П	Н/П	45672	45691	ACGCATCCATTCTCTCCACA	49	672
1338607	Н/П	Н/П	79244	79263	CCTCACCAACATCCCCCGT	72	673
1338672	Н/П	Н/П	48753	48772	ACACTCCACTCCAAGGCAAC	66	674
1338679	Н/П	Н/П	32658	32677	CCGGAGGTCCGAAATCCCAA	22	675
1338699	Н/П	Н/П	77409	77428	CCGCCAGCCTTACCTTGTCC	95	676
1338709	Н/П	Н/П	18069	18088	GAGAGCCTCCCAGCCACGCA	37	677

1338764	H/Π	H/Π	60573	60592	CATCTGTATCCCCCTCGCCCG	25	678
1338775	H/Π	H/Π	89299	89318	GATGAGCTTCTCTCCACGCC	36	679
1338803	H/Π	H/Π	34864	34883	GTGAGACCTCTTGATTGCCC	53	680
1338822	H/Π	H/Π	91688	91707	TCTGCTCGCCCCCAACCCG	58	681
1338867	H/Π	H/Π	44823	44842	AGACAGTTCCTCCCTTGCAA	47	682
1338903	H/Π	H/Π	82775	82794	CCTGTGAACCTTCTCCCTT	47	683
1338942	H/Π	H/Π	56380	56399	CCTTGCACTCTCACTGGGC	26	684
1338964	H/Π	H/Π	50481	50500	ACTGGCTCCTATCAATCGAA	25	685
1338992	H/Π	H/Π	31674	31693	AACCACCCACAGAGAGGCCA	45	686
1339024	H/Π	H/Π	71081	71100	ATCCTGCCCCAGACGCACCG	28	687
1339033	H/Π	H/Π	23650	23669	CCGGGCCCTTCTCTGCTCAA	38	688
1339046	H/Π	H/Π	68257	68276	TGGTCCACCCACATGATCT	28	689
1339115	H/Π	H/Π	93316	93335	TCATAGCAACCCATGCCTAT	53	690
1339128	H/Π	H/Π	33699	33718	GTCCCATGCTGATCAAGTTC	19	691
1339131	H/Π	H/Π	25730	25749	GGCAGAATCATCAGTAACAA	36	692
1339173	H/Π	H/Π	62926	62945	ACAACCTGGCTTCTTAGAA	43	693
1339177	H/Π	H/Π	76187	76206	ACACAATACCACTCAGACAC	100	694
1339222	H/Π	H/Π	93877	93896	ACAGGTGCTACTCACACAAT	48	695
1339249	H/Π	H/Π	75542	75561	CTTGCCCCAAACCTAGGCC	81	696
1339298	H/Π	H/Π	20527	20546	CCTGAGACACCCCATGGCC	46	697
1339323	H/Π	H/Π	86927	86946	TGTGGGTCACACAGGACAGG	26	698
			86984	87003			
1339355	H/Π	H/Π	31116	31135	CGAACTTAATTATATCTCCC	26	699
1339358	H/Π	H/Π	73621	73640	GCCACTGCGACCTCATTCCG	49	700
1339372	H/Π	H/Π	18554	18573	AGGAGATTCTTCTAGGGTA	17	701
1339396	H/Π	H/Π	22119	22138	CTTCTGCACCCATTCTGCT	47	702
1339426	1719	1738	72323	72342	CGCCCATACATGCGCTGCCA	28	703
1339465	H/Π	H/Π	57072	57091	GGCACCACAGCCACTAGTGT	56	704
1339469	H/Π	H/Π	42250	42269	AAGGCACCCCTTATCTCGG	52	705
1339470	H/Π	H/Π	17644	17663	TGTCCTGACCATTTTCAACC	25	706
1339478	H/Π	H/Π	51692	51711	TCAGGACACCGCAAGTGCTC	44	707
1339479	H/Π	H/Π	62058	62077	CGGGACTCCATCATTACCCA	14	708
1339530	H/Π	H/Π	65998	66017	AACAGTTTCCACAGCTGGGA	35	709
1339571	H/Π	H/Π	39124	39143	CCTGTCTCCCCCAAAGTGGC	55	710
1339574	H/Π	H/Π	27738	27757	CTGAGGGTCCCAAACCCAGC	41	711
1339595	H/Π	H/Π	43135	43154	TGTCAGATGTCCACAGCCT	57	712
1339606	H/Π	H/Π	32277	32296	TTGGCCCACCACACACGGCA	44	713
1339617	H/Π	H/Π	36426	36445	ATGTTTGTACAGAAAGTCC	39	714
1339619	H/Π	H/Π	48033	48052	CGATCTGTCTTACGAGTCA	29	715
1339628	H/Π	H/Π	87773	87792	GCCCTGATCCCTCTTGCAA	31	716
1339635	4263	4282	94642	94661	GAGTGCAGAACAGCAGCCCT	34	717
1339642	H/Π	H/Π	19853	19872	AAGCAAGCCCCTTTGGGCAA	72	718
1339647	H/Π	H/Π	37384	37403	TTCTTCAGACCCATGCTGA	60	719

Таблица 10

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	24	283
1337233	Н/П	Н/П	83763	83782	CGTGTATGCCATCTCCACCT	37	720
1337268	Н/П	Н/П	31114	31133	AACTTAATTATATCTCCCGT	39	721
1337297	Н/П	Н/П	30385	30404	CGCTGGCTCTTTTCTGCCCC	47	722
1337301	Н/П	Н/П	65976	65995	TGCTCAAGACTCCAGGGCGA	36	723
1337316	Н/П	Н/П	36385	36404	GAAGGACAATACCTTCGGCA	47	724
1337392	Н/П	Н/П	29508	29527	CCTTGACTAATCACTGTGGA	46	725
1337420	Н/П	Н/П	43061	43080	GTAGAGGATCCACCCAGGGA	63	726
1337483	622	641	58880	58899	CAGGAAGCTTATTATGGCCA	18	727
1337510	Н/П	Н/П	48748	48767	CCACTCCAAGGCAACACCCA	47	728
1337516	Н/П	Н/П	77309	77328	AGGGTAGCCCTTCACATACC	31	729
1337632	Н/П	Н/П	34717	34736	GCAGACAAAGAACCCGGCCA	48	730
1337665	Н/П	Н/П	73620	73639	CCACTGCGACCTCATTCCGC	47	731
1337681	Н/П	Н/П	27059	27078	GTCATGTGTCCACCACACGC	30	732
1337694	Н/П	Н/П	78189	78208	TGGTTTGCTTTCCTGATCTC	38	733
1337698	Н/П	Н/П	22118	22137	TTCTGCACCCATTCTGCTC	90	734
1337704	Н/П	Н/П	93874	93893	GGTGCTACTCACACAATGTC	39	735
1337709	Н/П	Н/П	44808	44827	TGCAAAGCACTTACTGAGAC	62	736
1337758	Н/П	Н/П	45595	45614	GGGCACGGCTTCTATCTCAC	44	737
1337779	Н/П	Н/П	58199	58218	GTCCTCAGCACTCACTGAAC	32	738
1337803	Н/П	Н/П	53181	53200	GCTTTTCCATCCTGGGACA	18	739
1337916	Н/П	Н/П	87772	87791	CCCTGATCCCTCTTGCAAAC	29	740
1337946	Н/П	Н/П	50480	50499	CTGGCTCCTATCAATCGAAT	37	741
1338050	Н/П	Н/П	51681	51700	CAAGTGCTCAGAACATGCCG	39	742
1338056	Н/П	Н/П	69806	69825	AGCAACCCCCCAGCTTGTC	40	743
1338059	Н/П	Н/П	23641	23660	TCCTGCTCCAATAAACCCAGA	54	744
1338079	Н/П	Н/П	57070	57089	CACCACAGCCACTAGTGTC	65	745
1338089	Н/П	Н/П	62057	62076	GGGACTCCATCATTAACCCAC	31	746
1338132	Н/П	Н/П	75541	75560	TTGGCCCCAAACCTAGGCCA	84	747
1338165	Н/П	Н/П	47908	47927	GGCCCAAGCCTCCTTGCTGC	81	748
1338185	Н/П	Н/П	71075	71094	CCCCAGACGCACCGTCACCC	15	749

			71155	71174			
1338192	H/П	H/П	25701	25720	GACACGGCACTTCCCGGGAC	36	750
1338206	H/П	H/П	90676	90695	GCAGCCATAAAGCCTGCCTA	38	751
1338229	H/П	H/П	65034	65053	GCTTGTCCCACTCAGGGCCT	16	752
1338243	H/П	H/П	20525	20544	TGAGACACCCCATGGCCAA	61	753
1338291	4743	4762	95122	95141	CATGCCTCCAGAATGCATCC	31	754
1338334	H/П	H/П	18410	18429	TCATTGTGAAATCCCATGCC	51	755
1338374	H/П	H/П	46982	47001	GCGCAGCCACACACTCGCCA	49	756
1338401	H/П	H/П	32255	32274	TCCACGGAATCCATGGGTC	32	757
1338424	H/П	H/П	81840	81859	GTACTAAGAGCTACTGGCCA	52	758
1338559	4499	4518	94878	94897	AATGCACCATCTTCGCCCA	43	759
1338566	H/П	H/П	37300	37319	GCTGAGCCGCCATCATGCTC	38	760
1338573	H/П	H/П	91687	91706	CTGCTCGCCCCCAACCCGC	50	761
1338577	H/П	H/П	92409	92428	ACGGCCTGACACCTGCCCT	29	762
1338582	H/П	H/П	24532	24551	ACACACTTACACCCATTCCA	39	763
1338589	H/П	H/П	85104	85123	CTCGGGTCATTCTTCAGCGG	64	764
1338615	H/П	H/П	54305	54324	ATGCCAGGCCCCCTTGTGAC	32	765
1338643	H/П	H/П	18006	18025	AGGGAGATAAACTAACTCT	69	766
1338651	H/П	H/П	40738	40757	GCAGCACCCATAAGTGGGCA	60	767
1338658	H/П	H/П	62925	62944	CAACTGGCTTCTTCTAGAAC	68	768
1338762	H/П	H/П	22942	22961	GGCCACACCTTCTCTCTGA	74	769
1338855	H/П	H/П	33690	33709	TGATCAAGTTCTAATGGGAA	57	770
1338864	H/П	H/П	72184	72203	TGGCATGGATCCCCTCCCTA	36	771
1338911	H/П	H/П	93301	93320	CCTATGGTATCCACAGACCC	27	772
1338948	H/П	H/П	17643	17662	GTCCTGACCATTTTCAACCT	34	773
1338950	H/П	H/П	55629	55648	GTAGCCCCAACCCAACAGCA	32	774
1339010	H/П	H/П	42248	42267	GGCACCCCTTATCTCGGGC	38	775
1339028	H/П	H/П	19821	19840	GAAGAGAAACCTTCAGGCC	36	776
1339045	H/П	H/П	27736	27755	GAGGGTCCCAAACCCAGCAA	41	777
1339055	H/П	H/П	86959	86978	CCACAGTCCCAGCCCCGGA	24	778
1339107	H/П	H/П	89298	89317	ATGAGCTTCTCTCCACGCCA	47	779
1339108	H/П	H/П	76135	76154	CCAGACACACATCACATATC	96	780
1339162	H/П	H/П	19092	19111	TCCCTCCCGTCTATAGACA	59	781
1339182	H/П	H/П	21370	21389	CGCACCTCCACTGCCACAGA	39	782
1339250	H/П	H/П	39106	39125	GCGCTGGCACCAACAAGATC	54	783
1339266	H/П	H/П	82774	82793	CTGTGAACTTCTCCCCCTTC	59	784
1339292	H/П	H/П	31638	31657	GGTGGAACTTCTGCAGGAC	49	785
1339305	H/П	H/П	60572	60591	ATCTGTATCCCCTCGCCCGG	55	786
1339320	H/П	H/П	40137	40156	TACAGTCCCATGCTGCACT	53	787
1339378	4062	4081	94441	94460	CGTTGCCCTCCCAGCCAGCC	35	788
1339420	H/П	H/П	79242	79261	TCACCAAACATCCCCGTGA	75	789

1339453	Н/П	Н/П	68874	68893	ATTTTGAGCCTCCCTAGAAC	87	790
1339476	Н/П	Н/П	67937	67956	ACGATCCACCCTAAATGGTC	47	791
1339525	Н/П	Н/П	56379	56398	CTTGCATCTCTCACTGGGCT	21	792
1339538	Н/П	Н/П	49143	49162	TGTTGTTCTCCCCTCCGCTC	44	793
1339567	Н/П	Н/П	32655	32674	GAGGTCCGAAATCCCAAGCC	39	794
1339573	Н/П	Н/П	68256	68275	GGTCCACCCACATGATCTA	23	795
1339593	Н/П	Н/П	86205	86224	GGAGTCCTATCATTGAGAAC	61	796

Таблица 11

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	19	283
1080862	4032	4051	94411	94430	GTTGCGGTACATCTGTGTAA	14	362
1080878	4496	4515	94875	94894	GCACCATCTTCCGCCCAATG	13	209
1337245	Н/П	Н/П	30373	30392	TCTGCCCCACATAGAAACCA	31	797
1337250	Н/П	Н/П	86199	86218	CTATCATTCAGAACAGGGAC	32	798
1337269	Н/П	Н/П	44807	44826	GCAAAGCACTTACTGAGACA	46	799
1337276	Н/П	Н/П	45593	45612	GCACGGCTTCTATCTCACAC	27	800
1337279	Н/П	Н/П	62055	62074	GACTCCATCATTACCCACCA	14	801
1337388	Н/П	Н/П	72183	72202	GGCATGGATCCCCTCCCTAT	26	802
1337425	Н/П	Н/П	79229	79248	CCCGTGAACACCCAGCCGTT	54	803
1337434	Н/П	Н/П	23640	23659	CCTGCTCCAATAAACCCAGAC	27	804
1337472	Н/П	Н/П	62924	62943	AACTGGCTTCTTCTAGAACA	30	805
1337487	Н/П	Н/П	86884	86903	GGCTGCCCCAGAACCTCCGA	22	806
1337488	Н/П	Н/П	56330	56349	GGCTGGGAACCTCACAATTCT	13	807
1337493	Н/П	Н/П	18409	18428	CATTGTGAAATCCCATGCCA	54	808
1337513	Н/П	Н/П	28635	28654	ACAGAATTAATTAGCTAATC	109	809
1337522	Н/П	Н/П	89294	89313	GCTTCTCTCCACGCCAGGCA	31	810
1337534	Н/П	Н/П	57058	57077	TAGTGTCCCCCAGCCACCCT	49	811
1337578	Н/П	Н/П	65912	65931	CTGTCAGACACCCAGGGCT	22	812
1337583	Н/П	Н/П	85103	85122	TCGGGTCATTCTTCAGCGGA	40	813
1337584	Н/П	Н/П	40682	40701	AGCAAGTGCCCTCCCCCGAC	52	814
1337603	Н/П	Н/П	64957	64976	GAGGGACCCCACTGTGGAC A	16	815
1337644	621	640	58879	58898	AGGAAGCTTATTATGGCCAC	25	816
1337667	Н/П	Н/П	43059	43078	AGAGGATCCACCCAGGGAC T	40	817

1337686	H/П	H/П	87767	87786	ATCCCTCTTGCAAACACACC	16	818
1337732	H/П	H/П	78185	78204	TTGCTTTCCCTGATCTCAACA	35	819
1337740	H/П	H/П	33664	33683	AGGTCTAGGACTATTATACC	27	820
1337752	H/П	H/П	76083	76102	TTGACACACAACACACATTA	78	821
1337770	H/П	H/П	77308	77327	GGGTAGCCCTTCACATACCT	18	822
1337798	H/П	H/П	49142	49161	GTTGTTCTCCCTCCGCTCC	70	823
1337815	H/П	H/П	91677	91696	CCCAACCCGCTTCCTAACCC	72	824
1337837	H/П	H/П	17574	17593	CGGATTTGCTAGCTGAGCCC	13	825
1337967	H/П	H/П	22926	22945	CTGACTGTCCCCCTCTGTTT	61	826
1337991	H/П	H/П	38852	38871	ACGCAGGTGCAGCCCAGCC A	39	827
1338041	H/П	H/П	75528	75547	TAGGCCAGGACAACAACCTC A	49	828
1338066	H/П	H/П	50453	50472	TTTGATGTCACTGCCTGGCC	59	829
1338072	H/П	H/П	55618	55637	CCAACAGCAACACACTGGTT	29	830
1338118	H/П	H/П	32654	32673	AGGTCCGAAATCCCAAGCCT	26	831
1338212	H/П	H/П	31556	31575	CAGCAGCACCCACTTATCAC	39	832
1338222	4739	4758	95118	95137	CCTCCAGAATGCATCCATTT	18	833
1338237	H/П	H/П	47905	47924	CCAAGCCTCCTTGCTGCGGC	15	834
1338256	H/П	H/П	27058	27077	TCATGTGTCCACCACACGCC	33	835
1338268	H/П	H/П	67936	67955	CGATCCACCCTAAATGGTCC	28	836
1338313	H/П	H/П	58147	58166	CTTCAGCATTCACTGAGCCT	7	837
1338375	H/П	H/П	60571	60590	TCTGTATCCCCTCGCCCGGC	22	838
1338459	H/П	H/П	18005	18024	GGGAGATAAACTAAACTCTT	44	839
1338525	H/П	H/П	42216	42235	CCCCAGGCTAACATGCTGAA	53	840
1338560	H/П	H/П	21309	21328	CCGTCAGGACCCAAGCCCTC	48	841
1338619	H/П	H/П	48744	48763	TCCAAGGCAACACCCAGCCA	63	842
1338700	H/П	H/П	31113	31132	ACTTAATTATATCTCCCGTG	25	843
1338766	H/П	H/П	19692	19711	TAGGGCACCTCTCTTACAT	70	844
1338797	H/П	H/П	73619	73638	CACTGCGACCTCATTCGCGC	51	845
1338819	H/П	H/П	92408	92427	CGGCCTGACACCTGCCCCTC	19	846
1338833	H/П	H/П	8841	8860	TGCTCAGAAAATGACCAACT	36	847
			37285	37304			
1338907	H/П	H/П	93873	93892	GTGCTACTCACACAATGTCA	54	848
1338917	H/П	H/П	82773	82792	TGTGAACTTCCTCCCCTTCC	62	849
1339030	H/П	H/П	54205	54224	CAGGCCTTCTCTCCAGGGAA	10	850
1339044	H/П	H/П	27697	27716	TGGGAACCTCCTTAGTGGCC	49	851
1339048	H/П	H/П	36362	36381	AGCAGCAGTCCCAGAAGCC C	17	852
1339070	H/П	H/П	51582	51601	GCTATGGGCCACTGCAGCCT	33	853
1339082	H/П	H/П	71041	71060	GTCCTGCCCCAGACGCACCG	21	854

1339118	Н/П	Н/П	24530	24549	ACACTTACACCCATTCCATT	37	855
1339121	Н/П	Н/П	69795	69814	AGCTTGTCCCTAAGTTGGCC	20	856
1339163	Н/П	Н/П	25671	25690	GCTCCGGACACCCACCAGGA	27	857
1339283	Н/П	Н/П	90645	90664	TTGGAGTCCCCACCCCTGCA	36	858
1339300	Н/П	Н/П	46981	47000	CGCAGCCACACACTCGCCAC	50	859
1339331	Н/П	Н/П	81829	81848	TACTGGCCAACCTATGTGGA	37	860
1339332	Н/П	Н/П	32254	32273	CCACGGAACCTCATGGGTCC	31	861
1339336	Н/П	Н/П	68853	68872	TGACAAAGATTTCCCTAGAC	59	862
1339342	Н/П	Н/П	20449	20468	CACACCAGCCCTTCCGTCCA	47	863
1339356	Н/П	Н/П	53032	53051	CGTGGCCCCACCATCCGATGC	46	864
1339427	Н/П	Н/П	83762	83781	GTGTATGCCATCTCCACCTC	32	865
1339477	Н/П	Н/П	22117	22136	TCTGCACCCATTCTTGCTCC	44	866
1339480	Н/П	Н/П	34648	34667	GGCACTGTGTCAACTTGATA	20	867
1339582	Н/П	Н/П	40095	40114	CTGGGCAGAACCTGCTATCC	46	868
1339585	Н/П	Н/П	93286	93305	GACCCCTGCACACTCACTCA	37	869
1339586	Н/П	Н/П	68252	68271	CACCCACATGATCTACACT	70	870
1339648	Н/П	Н/П	19051	19070	CCCCTCCTGTCTATAGACA	53	871

Таблица 12

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Измеренные с помощью набора праймеров зондов КТБ59496 для целевого КСНТ1							
Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	14	283
1337217	Н/П	Н/П	31554	31573	GCAGCACCCACTTATCACTT	34	872
1337220	Н/П	Н/П	93871	93890	GCTACTCACACAATGTCACT	49	873
1337264	Н/П	Н/П	46951	46970	GCCCGTCTCACCTCTGCCAG	43	874
1337298	Н/П	Н/П	78154	78173	GAGAAGCTGCTAACTCCAGA	43	875
1337304	Н/П	Н/П	60560	60579	TCGCCCCGGCCCTGCTTGCCT	14	876
1337383	Н/П	Н/П	77305	77324	TAGCCCTTCACATACCTGGG	53	877
1337393	Н/П	Н/П	18979	18998	GGGCCAGGTCCACTCCCATC	16	878
1337439	Н/П	Н/П	38781	38800	CGCGCGCCCCTACCTCTGGC	38	879
1337463	Н/П	Н/П	33662	33681	GTCTAGGACTATTATACCCA	40	880
1337618	Н/П	Н/П	56329	56348	GCTGGGAACCTCACAATTCTC	14	881
1337640	Н/П	Н/П	65841	65860	GCACGGCAACCCTCCAGGGC	13	882
1337641	Н/П	Н/П	56972	56991	AAAGGAGCCTACCTTGCCTT	23	883
1337648	4031	4050	94410	94429	TTGCGGTACATCTGTGTAAA	12	884
1337726	Н/П	Н/П	71039	71058	CCTGCCCCAGACGCACCGTC	19	885
			71079	71098			

			71159	71178			
1337727	Н/П	Н/П	93284	93303	CCCCTGCACACTCACTCATA	56	886
1337750	Н/П	Н/П	64896	64915	GGGCTGTCTGGTCACTTGTC	20	887
1337787	Н/П	Н/П	8838	8857	TCAGAAAATGACCAACTCAC	45	888
			37282	37301			
1337842	Н/П	Н/П	82772	82791	GTGAACTTCCTCCCCTTCCG	46	889
1337851	Н/П	Н/П	86881	86900	TGCCCCAGAACCTCCGAGGT	49	890
1337860	Н/П	Н/П	87764	87783	CCTCTTGCAAACACACCCTT	29	891
1337864	1598	1617	71960	71979	CGTACTTGCACTCCTCCTCA	23	892
1337905	Н/П	Н/П	25667	25686	CGGACACCCACCAGGAGAG C	42	893
1338005	Н/П	Н/П	62923	62942	ACTGGCTTCTTCTAGAACAC	11	894
1338020	Н/П	Н/П	62051	62070	CCATCATTACCCACCATGCT	38	895
1338075	Н/П	Н/П	20425	20444	CCAGGACCCCATCCCAGTGT	63	896
1338077	Н/П	Н/П	17526	17545	ACAGTGACAACCCCGACCT	59	897
1338107	Н/П	Н/П	67935	67954	GATCCACCCTAAATGGTCCA	13	898
1338130	Н/П	Н/П	24525	24544	TACACCCATTCCATTTCAGC	32	899
1338131	Н/П	Н/П	55617	55636	CAACAGCAACACACTGGTTC	19	900
1338150	Н/П	Н/П	27696	27715	GGGAACCTCCTTAGTGGCCC	37	901
1338169	Н/П	Н/П	73618	73637	ACTGCGACCTCATTCCGCCA	34	902
1338178	Н/П	Н/П	40087	40106	AACCTGCTATCCCTATGGGC	29	903
1338181	Н/П	Н/П	42157	42176	AGACGAGGCCTTTAAAGCGG	34	904
1338211	Н/П	Н/П	47853	47872	TCCGCTAGCTCCTCAGAGTC	52	905
1338213	Н/П	Н/П	76082	76101	TGACACACAACACACATTAC	66	906
1338232	Н/П	Н/П	32243	32262	CATGGGTCCACACCTGATGC	20	907
1338271	Н/П	Н/П	53031	53050	GTGGCCCACCATCCGATGCC	28	908
1338294	Н/П	Н/П	50430	50449	GGCTGGTGACCCCAACATCT	28	909
1338333	Н/П	Н/П	57240	57259	CCTGGGTTCCTACTTACTG	10	910
			58130	58149			
1338340	Н/П	Н/П	45592	45611	CACGGCTTCTATCTCACACC	36	911
1338341	Н/П	Н/П	83760	83779	GTATGCCATCTCCACCTCCT	28	912
1338352	Н/П	Н/П	34588	34607	AGCCTGTTTCATCTCAGCAGC	48	913
1338355	Н/П	Н/П	58739	58758	GCCTTGACCCTCACTCCCAT	35	914
1338399	Н/П	Н/П	91676	91695	CCAACCCGCTTCCTAACCT	64	915
1338420	Н/П	Н/П	48742	48761	CAAGGCAACACCCAGCCAG C	36	916
1338427	Н/П	Н/П	54145	54164	GCAGGGTTCACCCGATGGC	12	917
1338488	Н/П	Н/П	28627	28646	AATTAGCTAATCATCAGGTT	65	918
1338519	4494	4513	94873	94892	ACCATCTTCGCCCCAATGCC	46	919
1338535	Н/П	Н/П	18004	18023	GGAGATAAACTAACTCTTC	37	920
1338575	Н/П	Н/П	75525	75544	GCCAGGACAACAACCTCAGG	29	921

					A		
1338581	Н/П	Н/П	18405	18424	GTGAAATCCCATGCCAGCTT	31	922
1338663	Н/П	Н/П	69794	69813	GCTTGTCCCTAAGTTGGCCA	21	923
1338686	Н/П	Н/П	21215	21234	AGTCTGTGTCCTCCAAGGGC	14	924
1338781	Н/П	Н/П	40681	40700	GCAAGTGCCCTCCCCGACA	52	925
1338812	Н/П	Н/П	68249	68268	CCCACATGATCTACACTGGA	49	926
1338839	Н/П	Н/П	81828	81847	ACTGGCCAACCTATGTGGAA	42	927
1338846	Н/П	Н/П	85971	85990	GCCGAGGTCCCTCCAGTGGC	53	928
1338952	Н/П	Н/П	23639	23658	CTGCTCCAATAAACAGACC	43	929
1338996	Н/П	Н/П	21991	22010	TTGTGGTCCACTTCTCAGCT	27	930
1339076	Н/П	Н/П	85025	85044	CACGGAGGCCACACTTCCCC	80	931
1339125	Н/П	Н/П	36189	36208	AGAGGCTCGACCCTATGGCT	37	932
1339155	Н/П	Н/П	44774	44793	GCTGAAATCTTCTACAGGAA	49	933
1339181	Н/П	Н/П	27056	27075	ATGTGTCCACCACACGCCCC	23	934
1339223	Н/П	Н/П	31092	31111	ATACCTGTCTCCCCATTCCT	29	935
1339225	Н/П	Н/П	90619	90638	CCAGGCTTCACCGAGCTCCT	31	936
1339227	Н/П	Н/П	92377	92396	GCTCTTTTCCAAAACCCAT	16	937
1339235	Н/П	Н/П	42961	42980	AGCTCTGTGCAAACAAGGTC	39	938
1339288	Н/П	Н/П	79224	79243	GAACACCCAGCCGTTAGCCT	32	939
1339395	Н/П	Н/П	30341	30360	CCGATGTTCTCCCTCCAAAC	47	940
1339455	4736	4755	95115	95134	CCAGAATGCATCCATTTAAT	17	941
1339457	Н/П	Н/П	51532	51551	GAAGTGGTCATCCCTGCACC	33	942
1339502	Н/П	Н/П	68852	68871	GACAAAGATTTCCCTAGACT	43	943
1339518	Н/П	Н/П	32564	32583	CGGTGACCACCACCTCCCC	48	944
1339521	Н/П	Н/П	49141	49160	TTGTTCTCCCCTCCGCTCCG	65	945
1339549	Н/П	Н/П	19689	19708	GGCACCCTCTCTTACATCCA	69	946
1339557	Н/П	Н/П	22925	22944	TGACTGTCCCCCTCTGTTC	60	947
1339602	Н/П	Н/П	89256	89275	AGCCCAAGCACACTTCCCAC	39	948

Таблица 13

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	33	283
1081085	Н/П	Н/П	71038	71057	CTGCCCCAGACGCACCGTCA	17	477
			71078	71097			
			71158	71177			
1337229	Н/П	Н/П	24524	24543	ACACCCATTCCATTTTCAGCT	27	949

1337280	H/Π	H/Π	57239	57258	CTGGGTTCCTACTTACTGA	35	950
			58129	58148			
1337291	H/Π	H/Π	90413	90432	GGGCAGTCGCCACTCTGCCT	57	951
1337347	H/Π	H/Π	62049	62068	ATCATTACCCACCATGCTGA	44	952
1337468	H/Π	H/Π	36188	36207	GAGGCTCGACCCTATGGCTA	65	953
1337507	H/Π	H/Π	86756	86775	CTCGGTGATTTTCATCTGCA	45	954
1337526	H/Π	H/Π	81783	81802	GAGTTCTGACCAACTGACCA	44	955
1337536	H/Π	H/Π	19687	19706	CACCCTCTCTTACATCCAGT	60	956
1337577	H/Π	H/Π	82738	82757	GAGCACACCCCTCTGCCGGC	38	957
1337607	H/Π	H/Π	31091	31110	TACCTGTCTCCCCATTCCTC	50	958
1337615	H/Π	H/Π	77208	77227	TCGAGGGCACCCACTCCACC	54	959
1337646	H/Π	H/Π	45591	45610	ACGGCTTCTATCTCACACCC	31	960
1337653	H/Π	H/Π	50429	50448	GCTGGTGACCCCAACATCTC	35	961
1337662	H/Π	H/Π	73616	73635	TGCGACCTCATTCCGCCAAC	38	962
1337670	H/Π	H/Π	32526	32545	ATCGCTCCAGTCCTTGCTTC	45	963
1337714	H/Π	H/Π	60551	60570	CCTGCTTGCCTCTCGGGCCC	24	964
1337806	H/Π	H/Π	64886	64905	TCACTTGTCACCATGGCCAT	38	965
1337850	H/Π	H/Π	32242	32261	ATGGGTCCACACCTGATGCT	45	966
1337886	H/Π	H/Π	46950	46969	CCCGTCTCACCTCTGCCAGT	73	967
1337937	H/Π	H/Π	83743	83762	CCTCCCTTTTTCTTCCGGA	45	968
1337942	H/Π	H/Π	33661	33680	TCTAGGACTATTATACCCAG	39	969
1337951	H/Π	H/Π	31551	31570	GCACCCACTTATCACTTCTC	39	970
1338004	H/Π	H/Π	79217	79236	CAGCCGTTAGCCTCTCGGCC	59	971
1338082	H/Π	H/Π	78150	78169	AGCTGCTAACTCCAGAAGGA	38	972
1338087	H/Π	H/Π	54123	54142	GATGGTGACAACCACACCAC	23	973
1338099	1597	1616	71959	71978	GTACTTGCACTCCTCCTCAC	59	974
1338103	H/Π	H/Π	17505	17524	CCGTACCCTACACGCTGGAA	28	975
1338139	H/Π	H/Π	85970	85989	CCGAGGTCCCTCCAGTGGCA	65	976
1338158	H/Π	H/Π	38452	38471	GCTCAAACCACCGCCAGGAC	37	977
1338188	H/Π	H/Π	42156	42175	GACGAGGCCTTTAAAGCGGT	25	978
1338228	H/Π	H/Π	51530	51549	AGTGGTCATCCCTGCACCCA	51	979
1338231	H/Π	H/Π	30329	30348	CTCCAAACAATTATGCGATT	50	980
1338270	H/Π	H/Π	40629	40648	TGGAGACCTCTCCTCTGCTT	56	981
1338276	H/Π	H/Π	55511	55530	GAGCTGCCTTGAACAAGGCT	32	982
1338304	H/Π	H/Π	68234	68253	CTGGATGGTCCACCCTGAAC	40	983
1338343	H/Π	H/Π	92374	92393	CTTTTCCCAAAACCATGGT	52	984
1338348	H/Π	H/Π	67927	67946	CTAAATGGTCCACCCCGGAC	61	985
1338367	H/Π	H/Π	85024	85043	ACGGAGGCCACACTTCCCCC	49	986
1338398	H/Π	H/Π	8836	8855	AGAAAATGACCAACTCACTG	59	987
			37280	37299			
1338440	H/Π	H/Π	18978	18997	GGCCAGGTCCACTCCCATCC	47	988

1338462	H/П	H/П	44771	44790	GAAATCTTCTACAGGAAGCC	49	989
1338479	H/П	H/П	47745	47764	CCGGCTGTCCCCCTCCACCT	36	990
1338492	H/П	H/П	21990	22009	TGTGGTCCACTTCTCAGCTT	30	991
1338521	H/П	H/П	69721	69740	CTGGATTTGTCCATACTCCC	57	992
1338537	3982	4001	94361	94380	TAGGTTAAAAAACTCTCCTC	27	993
1338555	H/П	H/П	68851	68870	ACAAAGATTTCCCTAGACTT	70	994
1338556	H/П	H/П	42940	42959	GTCGGCTGCACAAACCCTGC	30	995
1338574	H/П	H/П	93255	93274	GCATGCCGTCCTCCACATCC	27	996
1338604	H/П	H/П	87666	87685	CTGGGTGGCACCTTCAGAAA	33	997
1338641	4490	4509	94869	94888	TCTTCGCCCCAATGCCCCCT	39	998
1338649	H/П	H/П	23637	23656	GCTCCAATAAACCCAGACCTT	35	999
1338656	H/П	H/П	27589	27608	AACTGAGTGCCCCAAAACCTAC	45	1000
1338660	H/П	H/П	56327	56346	TGGGAACTCACAATTCTCAA	19	1001
1338684	H/П	H/П	18003	18022	GAGATAAACTAAACTCTTCA	62	1002
1338687	H/П	H/П	20424	20443	CAGGACCCCATCCCAAGTGTG	42	1003
1338746	H/П	H/П	91670	91689	CGCTTCCTAACCCTGCAGGC	42	1004
1338758	4735	4754	95114	95133	CAGAATGCATCCATTTAATA	30	1005
1338798	H/П	H/П	93688	93707	GAGCTGAGTCTTTCCGGCCT	44	1006
1338849	H/П	H/П	89251	89270	AAGCACACTTCCCACCACAA	35	1007
1338863	H/П	H/П	25665	25684	GACACCCACCAGGAGAGCCA	68	1008
1338887	H/П	H/П	53029	53048	GGCCCACCATCCGATGCCCA	25	1009
1338977	H/П	H/П	18400	18419	ATCCCATGCCAGCTTCTCCT	52	1010
1338990	H/П	H/П	28549	28568	GTCCGTAGCAGAACTTGGCT	25	1011
1339023	H/П	H/П	62903	62922	AGAGACTCGCTCATCAGCGA	38	1012
1339057	H/П	H/П	56971	56990	AAGGAGCCTACCTTGCCCTT	32	1013
1339080	H/П	H/П	75342	75361	CCCAGCTCCATCCTGATTCA	65	1014
1339172	H/П	H/П	22918	22937	CCCCCTCTGTTTCAAAGCTC	54	1015
1339209	H/П	H/П	48740	48759	AGGCAACACCCAGCCAGCTC	55	1016
1339265	H/П	H/П	40086	40105	ACCTGCTATCCCTATGGGCC	45	1017
1339285	H/П	H/П	58736	58755	TTGACCCTCACTCCCATGTC	62	1018
1339385	H/П	H/П	49046	49065	GGTGA CT TCCCAACTGGCTC	48	1019
1339443	H/П	H/П	76013	76032	GACACACCCCCCTTGCACAC	56	1020
1339450	H/П	H/П	27055	27074	TGTGTCCACCACACGCCCCC	38	1021
1339516	H/П	H/П	21032	21051	ATGCTGCTCCATGGGAGCAC	63	1022
1339607	H/П	H/П	65839	65858	ACGGCAACCCTCCAGGGCCG	50	1023
1339653	H/П	H/П	34555	34574	GGAGACCACAGAACTCCAGA	41	1024

Таблица 14

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	34	283
1337227	Н/П	Н/П	78102	78121	CTACTGACCCCAGCTTGCCA	79	1025
1337248	Н/П	Н/П	75247	75266	GCCTGACAGCCCCTGTGCCA	34	1026
1337290	Н/П	Н/П	87662	87681	GTGGCACCTTCAGAAAGGCC	22	1027
1337326	Н/П	Н/П	93679	93698	CTTTCCGGCCTTCCTGACCA	34	1028
1337331	Н/П	Н/П	68815	68834	GAGCTCGCAAAAGGCTGCCC	55	1029
1337338	Н/П	Н/П	36129	36148	AACTGCCCTTTTAGAGAGCA	50	1030
1337342	Н/П	Н/П	40628	40647	GGAGACCTCTCCTCTGCTTC	39	1031
1337346	Н/П	Н/П	21952	21971	TGGTGTGCTCAACTCCAGA	27	1032
1337351	Н/П	Н/П	85019	85038	GGCCACACTTCCCCCGGAA	54	1033
1337358	Н/П	Н/П	21014	21033	ACCCGAGACACCATCTGGTA	63	1034
1337359	Н/П	Н/П	25529	25548	CGCACAGGCACAAAATGCCC	41	1035
1337363	Н/П	Н/П	93254	93273	CATGCCGTCCTCCACATCCA	24	1036
1337386	Н/П	Н/П	44738	44757	GGGCATCAACCAGAATGCGG	50	1037
1337427	Н/П	Н/П	68232	68251	GGATGGTCCACCCTGAACAG	47	1038
1337428	Н/П	Н/П	23623	23642	GACCTTGACTCAATCATGCA	22	1039
1337500	Н/П	Н/П	18368	18387	GGCATGGTTCTCTTAGGCG	12	1040
1337587	Н/П	Н/П	82605	82624	CGAGCATCCCCCTACGCCTC	47	1041
1337626	Н/П	Н/П	81774	81793	CCAACTGACCATGCCAGGAC	19	1042
1337647	Н/П	Н/П	89248	89267	CACACTTCCCACCACAAGGC	33	1043
1337741	Н/П	Н/П	47744	47763	CGGCTGTTCCCCCTCCACCTG	47	1044
1337768	Н/П	Н/П	34551	34570	ACCACAGAACTCCAGAAGCA	43	1045
1337796	Н/П	Н/П	48694	48713	CCCCCAACCCTCCATCGGTC	63	1046
1337804	Н/П	Н/П	27588	27607	ACTGAGTGCCCCAAACTACA	53	1047
1337813	4733	4752	95112	95131	GAATGCATCCATTTAATAGA	30	1048
1337823	Н/П	Н/П	71036	71055	GCCCCAGACGCACCGTCACA	26	1049
1337877	Н/П	Н/П	92299	92318	AGGGAGACACACCTCCCCA	69	1050
1337955	Н/П	Н/П	83740	83759	CCCTTTTCTTCCGGAGTC	37	1051
1337989	Н/П	Н/П	27048	27067	ACCACACGCCCCCCCCACGCA	60	1052
1338104	Н/П	Н/П	45590	45609	CGGCTTCTATCTCACACCCG	42	1053
1338145	Н/П	Н/П	62900	62919	GACTCGCTCATCAGCGAGAA	65	1054
1338148	Н/П	Н/П	20423	20442	AGGACCCCATCCCAGTGTCC	76	1055
1338168	Н/П	Н/П	38123	38142	TTGCCTGTCTCACCAGGGT	26	1056
1338171	Н/П	Н/П	50428	50447	CTGGTGACCCCAACATCTCC	24	1057
1338183	Н/П	Н/П	69720	69739	TGGATTTGTCCATACTCCCA	49	1058
1338287	Н/П	Н/П	31550	31569	CACCCACTTATCACTTCTCA	44	1059

1338298	H/Π	H/Π	56324	56343	GAACTCACAATTCTCAAACCT	44	1060
1338315	H/Π	H/Π	58108	58127	CCTGTCTGTCTTCAGCATTC	17	1061
1338323	H/Π	H/Π	75989	76008	CCCCATGCCCTACTCGGTCT	55	1062
1338383	H/Π	H/Π	85840	85859	CATGTGTGCATACACCGGCA	39	1063
1338388	H/Π	H/Π	24523	24542	CACCCATTCCATTTCAGCTG	26	1064
1338396	H/Π	H/Π	58735	58754	TGACCCTCACTCCCATGTCA	25	1065
1338430	H/Π	H/Π	73607	73626	ATTCCGCCAACTCCTGGCCC	42	1066
1338432	H/Π	H/Π	19684	19703	CCTCTCTTACATCCAGTCGA	52	1067
1338433	H/Π	H/Π	17441	17460	CGTGAGTCCTCAGAGCACTT	23	1068
1338435	1596	1615	71958	71977	TACTTGCACTCCTCCTCACA	47	1069
1338508	H/Π	H/Π	31082	31101	CCCCATTCCTCCTTTGTATA	45	1070
1338546	H/Π	H/Π	18001	18020	GATAAACTAAACTCTTCACC	53	1071
1338626	4489	4508	94868	94887	CTTCCGCCCAATGCCCCCTA	25	1072
1338629	H/Π	H/Π	51520	51539	CCTGCACCCACCTCGCAGGC	104	1073
1338634	H/Π	H/Π	42938	42957	CGGCTGCACAAACCCTGCCA	47	1074
1338638	H/Π	H/Π	86755	86774	TCGGTGATTTTCATCTGCAG	77	1075
1338675	H/Π	H/Π	65787	65806	CCGTAGTGACCCTAAAAGTC	49	1076
1338716	H/Π	H/Π	49045	49064	GTGACTTCCCAACTGGCTCT	60	1077
1338755	H/Π	H/Π	28519	28538	GCCTCGCTTTACCCTCCCAA	41	1078
1338789	H/Π	H/Π	33659	33678	TAGGACTATTATACCCAGCC	18	1079
1338800	H/Π	H/Π	54120	54139	GGTGACAACCACACCACACA	13	1080
1338828	H/Π	H/Π	40085	40104	CCTGCTATCCCTATGGGCCC	28	1081
1338869	H/Π	H/Π	62036	62055	ATGCTGAGCACCACCGGACC	31	1082
1338881	H/Π	H/Π	42155	42174	ACGAGGCCTTTAAAGCGGTC	37	1083
1338882	H/Π	H/Π	32210	32229	TCCAGGGAACCCCTTTCTCTT	35	1084
1338923	H/Π	H/Π	90397	90416	GCCTGGCGGCCAACAGCACC	22	1085
1338961	H/Π	H/Π	18974	18993	AGGTCCACTCCCATCCTTCA	28	1086
1339007	H/Π	H/Π	22916	22935	CCCTCTGTTTCAAAGCTCCA	27	1087
1339060	H/Π	H/Π	64877	64896	ACCATGGCCATACCCATCGA	48	1088
1339063	H/Π	H/Π	56924	56943	GAAGGTTCCCCAAGAGAGGA	29	1089
1339067	H/Π	H/Π	79215	79234	GCCGTTAGCCTCTCGGCCCA	39	1090
1339073	H/Π	H/Π	91669	91688	GCTTCCTAACCCCTGCAGGCC	14	1091
1339099	H/Π	H/Π	30187	30206	GCTACGCTTCCTTGGAGGCC	27	1092
1339280	H/Π	H/Π	37259	37278	CGCTCCCGATACCTGCCCTA	48	1093
1339340	H/Π	H/Π	32517	32536	GTCTTGCTTCCCCTGCTCA	42	1094
1339380*	H/Π	H/Π	52941	52960	AACAGCCGGATCCTCAGGCC	13	1095
1339431	H/Π	H/Π	55469	55488	AGAGGAAGCTCCTATCCCCA	10	1096
1339437	3981	4000	94360	94379	AGGTTAAAAAACTCTCCTCA	17	1097
1339482	H/Π	H/Π	67913	67932	CCGGACGATCCACCCTGGAC	53	1098
1339529	H/Π	H/Π	60517	60536	GGTGCTCACACTGACGGCCG	16	1099
1339601	H/Π	H/Π	46847	46866	CCGGTGAGACTCATGGGCAT	36	1100
1339616	H/Π	H/Π	77206	77225	GAGGGCACCCACTCCACCCA	80	1101

Таблица 15

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT 1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	12	283
1337219	Н/П	Н/П	67912	67931	CGGACGATCCACCCTGGACA	38	1102
1337242	Н/П	Н/П	58099	58118	CTTCAGCATTCACTAAAGTC	20	1103
1337315	Н/П	Н/П	71035	71054	CCCCAGACGCACCGTCACAC	17	1104
1337373	Н/П	Н/П	75172	75191	TAGCCCAGCACACCCCATCT	67	1105
1337410	Н/П	Н/П	85018	85037	GCCACACTTCCCCCGGAAC	40	1106
1337430	Н/П	Н/П	64873	64892	TGGCCATACCCATCGATGCA	23	1107
1337436	Н/П	Н/П	61928	61947	TGCCACAGCCTCAGTGGCAC	54	1108
1337530	Н/П	Н/П	55425	55444	CCTAAGCTGCTTCTGAGGAC	20	1109
1337546	Н/П	Н/П	46782	46801	TCAGACAGTCCCTTGTGTAC	56	1110
1337558	Н/П	Н/П	73504	73523	GTTGAGCTGCCAACCGGTCC	55	1111
1337573	Н/П	Н/П	49017	49036	CCGTCCAGCCCCACTCTACC	49	1112
1337594	Н/П	Н/П	82586	82605	CAGGCTGGCATCTCTAAGGC	39	1113
1337600	Н/П	Н/П	47687	47706	GGACAGGGACCAACTCCCGG	29	1114
1337617	Н/П	Н/П	32500	32519	TCATCTCCTTCTCCAGCGAC	33	1115
1337671	Н/П	Н/П	56819	56838	CCTGCAGCCCATGACACTAC	38	1116
1337682	Н/П	Н/П	24465	24484	GCATTGGGAATTACAACCTG	27	1117
1337683	Н/П	Н/П	71775	71794	GTCTGTGGACCTCAACCCCC	10	1118
1337685	Н/П	Н/П	93628	93647	AGCCAGGGCCCATCCCTGAC	36	1119
1337722	Н/П	Н/П	42154	42173	CGAGGCCTTTAAAGCGGTCA	10	1120
1337737	Н/П	Н/П	75979	75998	TACTCGGTCTTTCTCCTCCC	33	1121
1337814	Н/П	Н/П	92217	92236	GAGGGCAGCTCTAGTAGGTT	13	1122
1337866	Н/П	Н/П	68228	68247	GGTCCACCCTGAACAGTCCA	20	1123
1337878	Н/П	Н/П	51436	51455	ACTGGTTCCCAGACACCCCT	35	1124
1337882	Н/П	Н/П	85836	85855	TGTGCATACACCGGCAGGCC	20	1125
1337931	Н/П	Н/П	18973	18992	GGTCCACTCCCATCCTTCAC	22	1126
1337977	Н/П	Н/П	69657	69676	GTGGAGACCCACCTAGGTG	28	1127
1338039	Н/П	Н/П	65786	65805	CGTAGTGACCCTAAAAGTCC	28	1128
1338121	Н/П	Н/П	89247	89266	ACACTTCCCACCACAAGGCG	50	1129
1338138	Н/П	Н/П	93253	93272	ATGCCGTCTCCACATCCAC	35	1130
1338152	Н/П	Н/П	26994	27013	CGCTGCTTCCACCAAGATTA	27	1131
1338167	Н/П	Н/П	48686	48705	CCTCCATCGGTCATAGGCCT	35	1132
1338175*	Н/П	Н/П	52795	52814	ACGCAGAGCTCTGTGTGCC	20	1133

1338210	H/П	H/П	31547	31566	CCACTTATCACTTCTCAGTT	32	1134
1338223	H/П	H/П	60406	60425	GTGGAAGTCATTCTGTGGAA	58	1135
1338230	H/П	H/П	30076	30095	TCACACGGCCATCTCCTTCT	55	1136
1338253	H/П	H/П	27586	27605	TGAGTGCCCCAAACTACAGC	36	1137
1338259	H/П	H/П	68747	68766	GGCTGCTCCACAGTGGGTAT	22	1138
1338275	H/П	H/П	40002	40021	GATCACTGCCCTCCCCCTTC	37	1139
1338356	H/П	H/П	33658	33677	AGGACTATTATACCCAGCCA	13	1140
1338359	H/П	H/П	77205	77224	AGGGCACCCACTCCACCCAC	66	1141
1338397	H/П	H/П	58731	58750	CCTCACTCCCATGTCAGGAC	52	1142
1338442	H/П	H/П	54119	54138	GTGACAACCACACCACACAC	17	1143
1338450	H/П	H/П	22912	22931	CTGTTTCAAAGCTCCAGCTA	22	1144
1338453	H/П	H/П	17996	18015	ACTAAACTCTTCACCTGGGC	10	1145
1338500	H/П	H/П	37255	37274	CCCGATACCTGCCCTAGCGC	26	1146
1338512	H/П	H/П	36128	36147	ACTGCCCTTTTAGAGAGCAC	23	1147
1338530	H/П	H/П	38112	38131	CACCAGGGTCCTCACCCCCC	45	1148
1338543	H/П	H/П	79200	79219	GCCACAGCCCTTTCACGGC	35	1149
1338578	H/П	H/П	19680	19699	TCTTACATCCAGTCGAGGCA	66	1150
1338635	H/П	H/П	78101	78120	TACTGACCCAGCTTGCCAT	31	1151
1338744	H/П	H/П	91627	91646	GCTCTTGGCATCCACGGTCA	20	1152
1338759	H/П	H/П	21013	21032	CCCGAGACACCATCTGGTAA	23	1153
1338784	H/П	H/П	90386	90405	AACAGCACCTTGACTAGCAC	16	1154
1338802	4483	4502	94862	94881	CCCAATGCCCCCTAGATGCA	22	1155
1338823	H/П	H/П	62812	62831	GGCCGACAACCAGATGGAAA	13	1156
1338830	H/П	H/П	25528	25547	GCACAGGCACAAAATGCCCC	15	1157
1338844	H/П	H/П	42937	42956	GGCTGCACAAACCCTGCCAA	41	1158
1338866	H/П	H/П	20392	20411	CCTAAGGGCTTTCTCACCCA	47	1159
1338868	H/П	H/П	86752	86771	GTGATTTTCATCTGCAGGGT	50	1160
1338872	H/П	H/П	32209	32228	CCAGGGAACCCCTTTCCTTG	19	1161
1338970	4730	4749	95109	95128	TGCATCCATTTAATAGAAGT	18	1162
1338972	H/П	H/П	45588	45607	GCTTCTATCTCACACCCGTC	40	1163
1338989	H/П	H/П	31081	31100	CCCATTCTCTTTGTATAA	53	1164
1339003	H/П	H/П	50406	50425	AAGTGATTAAAAACATTTCGAT	63	1165
1339043	H/П	H/П	17424	17443	CTTGCCTTCACTTGCAGGCA	36	1166
1339083	H/П	H/П	81748	81767	CCTTGGCCTCCAGATACGGC	57	1167
1339202	H/П	H/П	40627	40646	GAGACCTCTCCTCTGCTTCA	36	1168
1339239	H/П	H/П	23620	23639	CTTGACTCAATCATGCAGGT	21	1169
1339312	H/П	H/П	56322	56341	ACTCACAATTCTCAAAGTGC	10	1170
1339444	H/П	H/П	28518	28537	CCTCGCTTTACCCTCCCAAC	33	1171
1339463	H/П	H/П	18367	18386	GCATGGTTCTCTCTAGGCGG	29	1172
1339487	H/П	H/П	83705	83724	TCTTTATCCTTCCACTGGGC	52	1173
1339489	H/П	H/П	34550	34569	CCACAGAACTCCAGAAGCAA	57	1174
1339492	H/П	H/П	44413	44432	GTGACAACCACACTCGAGGA	44	1175
1339511	H/П	H/П	87564	87583	CACCTGGTGTCCAAACTCAC	40	1176
1339614	3980	3999	94359	94378	GGTTAAAAAACTCTCCTCAC	22	1177
1339658	H/П	H/П	21950	21969	GTGTTGCTCAACTCCAGAGA	32	1178

Таблица 16

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	20	283
1337237	Н/П	Н/П	73460	73479	CACTTGGACACAGTGAGCAA	33	1179
1337310	Н/П	Н/П	56320	56339	TCACAATTCTCAAACTGCTC	22	1180
1337334	Н/П	Н/П	25484	25503	TGCACAAGAACTTCCTGCCA	18	1181
1337387	Н/П	Н/П	61916	61935	AGTGGCACCCCTCCCTCTACT	26	1182
1337418	Н/П	Н/П	27584	27603	AGTGCCCAAACTACAGCGG	30	1183
1337437	Н/П	Н/П	26993	27012	GCTGCTTCCACCAAGATTAC	48	1184
1337484	Н/П	Н/П	48648	48667	TCCCTTTACCTCCCCGTGGA	63	1185
1337492	Н/П	Н/П	20386	20405	GGCTTTCTACCCAGAGCCG	39	1186
1337495	Н/П	Н/П	85820	85839	GGCCTGAACCAGCTCTATCT	47	1187
1337542	4729	4748	95108	95127	GCATCCATTTAATAGAAGTT	6	1188
1337551	Н/П	Н/П	86668	86687	GGCAGGTGCCCATCCACCCA	37	1189
1337620	Н/П	Н/П	71774	71793	TCTGTGGACCTCAACCCCT	31	1190
1337687	Н/П	Н/П	62789	62808	GCGCACGGCCCCATCTGAAC	21	1191
1337703	Н/П	Н/П	81747	81766	CTTGGCCTCCAGATACGGCC	72	1192
1337723	3979	3998	94358	94377	GTAAAAAACTCTCCTCACT	26	1193
1337738	Н/П	Н/П	68218	68237	GAACAGTCCATCCCAGATGA	38	1194
1337743	Н/П	Н/П	79199	79218	CCCACAGCCCTTTACGGCC	54	1195
1337827	Н/П	Н/П	40471	40490	CCACACCTGCCTCTCGGCTC	17	1196
1337838	Н/П	Н/П	31056	31075	GGCCTTAGTCCTATTGAATT	32	1197
1337844	Н/П	Н/П	32176	32195	AGGCTGCAATTCAACACTGC	25	1198
1337900	Н/П	Н/П	37222	37241	GCTGAGTAAGGAAAATCCCC	23	1199
1337908	Н/П	Н/П	58027	58046	GGTCCCCGTGTTACTGATCC	21	1200
1337909	Н/П	Н/П	77145	77164	GCCCGTTCTTCCCTTAACCA	33	1201
1337919	Н/П	Н/П	50392	50411	TTCGATGTTTCCCAAAGCTC	13	1202
1337957	Н/П	Н/П	23529	23548	ATGGCCGGCACCCCTCCCCCG	30	1203
1337976	Н/П	Н/П	69583	69602	GAGACATTCACCCAGGGCTG	11	1204
1338002	Н/П	Н/П	55408	55427	GACAAGCGGCCCCCAAGCCA	21	1205
1338003	Н/П	Н/П	67911	67930	GGACGATCCACCCTGGACAG	28	1206
1338010	Н/П	Н/П	87563	87582	ACCTGGTGTCCAAACTCACA	15	1207

1338046	H/Π	H/Π	56790	56809	CAAAGCTTCTCCTCTCTGGA	24	1208
1338051	H/Π	H/Π	58720	58739	TGTCAGGACAGTCTTAGCCA	22	1209
1338094	H/Π	H/Π	24460	24479	GGGAATTACAACCTGAAGCC	18	1210
1338135	H/Π	H/Π	34530	34549	GCGGAGAGCCCACACGCCAT	41	1211
1338176	H/Π	H/Π	17368	17387	GCTGGGTGTTACCCAAGAC	26	1212
1338195	H/Π	H/Π	75978	75997	ACTCGGTCTTTCTCCTCCCA	32	1213
1338199	H/Π	H/Π	64871	64890	GCCATACCCATCGATGCAAT	16	1214
1338202	H/Π	H/Π	51420	51439	CCCTCAACCCCCATGCACGC	50	1215
1338215	H/Π	H/Π	92164	92183	GTGACGAGCACCCAGTGGGA	10	1216
1338225	H/Π	H/Π	89246	89265	CACTTCCCACCACAAGGCGC	36	1217
1338226	H/Π	H/Π	84998	85017	CAGAACTCGATTACAGGTA	20	1218
1338303	H/Π	H/Π	54079	54098	CGCCTGAGCACTCTTACGCA	20	1219
1338328	H/Π	H/Π	18924	18943	TCTGAGGCCATCTTGAGGGA	49	1220
1338387	H/Π	H/Π	44396	44415	GGAGAGGGCCACCCTTCAGC	41	1221
1338392	H/Π	H/Π	68641	68660	TCTACCCCAGACAATCCACC	56	1222
1338460	H/Π	H/Π	21949	21968	TGTTGCTCAACTCCAGAGAA	43	1223
1338627	H/Π	H/Π	41902	41921	GCAAACACCCCTGAAAGACA	41	1224
1338724	H/Π	H/Π	18354	18373	TAGGCGGACAGCAAAAGCCT	36	1225
1338760*	H/Π	H/Π	52750	52769	TGGGTCAGCCTCCAAGAGGC	21	1226
1338786	H/Π	H/Π	17995	18014	CTAAACTCTTCACCTGGGCA	28	1227
1338854	H/Π	H/Π	82585	82604	AGGCTGGCATCTCTAAGGCA	22	1228
1338861	H/Π	H/Π	42857	42876	ATCCGCAGCATCCAAACCCA	41	1229
1338934	H/Π	H/Π	65777	65796	CCTAAAAGTCCTATCTGCCC	28	1230
1338939	H/Π	H/Π	46672	46691	CCATGGCGAACAACCTTGTC	29	1231
1338941	H/Π	H/Π	19669	19688	GTCGAGGCAATTTCTCAGGA	26	1232
1338960	H/Π	H/Π	93626	93645	CCAGGGCCCATCCCTGACCG	65	1233
1339027	H/Π	H/Π	33551	33570	GTTGGGAGAAAAACAACCAC	24	1234
1339031	H/Π	H/Π	35848	35867	TTATGACACCCATTCTGGAC	67	1235
1339040	H/Π	H/Π	31546	31565	CACTTATCACTTCTCAGTTC	38	1236
1339072	H/Π	H/Π	90380	90399	ACCTTGACTAGCACAAGCCC	15	1237
1339085	H/Π	H/Π	75168	75187	CCAGCACACCCCATCTCAGT	50	1238
1339111	H/Π	H/Π	47625	47644	GCTGAGATAGAAACAATGGC	31	1239
1339135	H/Π	H/Π	22909	22928	TTTCAAAGCTCCAGCTACAC	45	1240
1339165	H/Π	H/Π	60122	60141	CCCACGGCCACACCTGTGTC	49	1241
1339189	H/Π	H/Π	49015	49034	GTCCAGCCCCACTCTACCCT	65	1242
1339190	H/Π	H/Π	91618	91637	ATCCACGGTCACTCCCGCCT	32	1243
1339216	4481	4500	94860	94879	CAATGCCCCCTAGATGCAGT	20	1244
1339221	H/Π	H/Π	78078	78097	ATCCAAGTAAACATCGCCAG	43	1245
1339297	H/Π	H/Π	71033	71052	CCAGACGCACCGTCACACAT	29	1246
1339346	H/Π	H/Π	20985	21004	GAGGGTCCACCATCAGGTCC	31	1247
1339392	H/Π	H/Π	38104	38123	TCCTACCCCCCAATTCCTA	44	1248

1339447	Н/П	Н/П	39987	40006	CCTTCCCCCAGGCCAGCAT	51	1249
1339468	Н/П	Н/П	32491	32510	TCTCCAGCGACTCTGAACCT	24	1250
1339552	Н/П	Н/П	83704	83723	CTTTATCCTTCCACTGGGCC	47	1251
1339566	Н/П	Н/П	28517	28536	CTCGCTTTACCCTCCCAACA	35	1252
1339579	Н/П	Н/П	30068	30087	CCATCTCCTTCTGCCTGTTA	42	1253
1339588	Н/П	Н/П	93252	93271	TGCCGTCCTCCACATCCACA	24	1254
1339644	Н/П	Н/П	45587	45606	CTTCTATCTCACACCCGTCA	34	1255

Таблица 17

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	29	283
1337254	Н/П	Н/П	19579	19598	GGCAGAAGCCCCAACTCAC	48	1256
1337263	Н/П	Н/П	56789	56808	AAAGCTTCTCCTCTCTGGAC	45	1257
1337275	Н/П	Н/П	51275	51294	CGTGGCTCACCTACCGTGGC	68	1258
1337285	Н/П	Н/П	93251	93270	GCCGTCCTCCACATCCACAC	19	1259
1337317	Н/П	Н/П	67897	67916	GGACAGTCCACCTAGATGGT	34	1260
1337344	Н/П	Н/П	39980	39999	CCCACGCCAGCATCCAGGAA	55	1261
1337372	Н/П	Н/П	18345	18364	AGCAAAAGCCTCTGCTGTCC	57	1262
1337398	Н/П	Н/П	48585	48604	CTGGCAAGACCACGAAGCCA	71	1263
1337447	Н/П	Н/П	64826	64845	GTTCCGTGAATTTCCCTGAA	18	1264
1337485	Н/П	Н/П	34528	34547	GGAGAGCCCACACGCCATAC	50	1265
1337540	Н/П	Н/П	86667	86686	GCAGGTGCCCATCCACCCAC	68	1266
1337560	Н/П	Н/П	79198	79217	CCACAGCCCTTTACGGCCT	77	1267
1337589	Н/П	Н/П	65776	65795	CTAAAAGTCCTATCTGCCCA	26	1268
1337602	Н/П	Н/П	47623	47642	TGAGATAGAAACAATGGCCT	34	1269
1337625	3976	3995	94355	94374	AAAAAACTCTCCTCACTAGC	33	1270
1337693	Н/П	Н/П	17993	18012	AAACTCTTACCTGGGCATT	28	1271
1337712	Н/П	Н/П	32489	32508	TCCAGCGACTCTGAACCTCT	37	1272
1337753	Н/П	Н/П	32175	32194	GGCTGCAATTCAACACTGCC	40	1273
1337791	Н/П	Н/П	40470	40489	CACACCTGCCTCTCGGCTCT	54	1274
1337845	Н/П	Н/П	93625	93644	CAGGGCCCATCCCTGACCGA	38	1275
1337880	Н/П	Н/П	85812	85831	CCAGCTCTATCTTCCCAGAC	35	1276
1337899	Н/П	Н/П	54078	54097	GCCTGAGCACTCTTACGCAT	9	1277
1337910	Н/П	Н/П	68217	68236	AACAGTCCATCCCAGATGAC	51	1278
1337934	Н/П	Н/П	26990	27009	GCTTCCACCAAGATTACCCT	29	1279
1337959	Н/П	Н/П	46331	46350	TCATGGTGCCACCCCCACA	71	1280
1337965	Н/П	Н/П	41854	41873	ACACAGCCCCACCCCTGCGG	54	1281

1337998	H/Π	H/Π	90301	90320	GAGGCCTTGCCCAACAGGGC	72	1282
1338030	H/Π	H/Π	49008	49027	CCCACTCTACCCTCTGGCAT	77	1283
1338063*	H/Π	H/Π	52674	52693	AGGCCACTCCACTTCTTGGA	47	1284
1338064	H/Π	H/Π	71771	71790	GTGGACCTCAACCCCTACT	38	1285
1338101	H/Π	H/Π	28514	28533	GCTTTACCCTCCCAACAGGT	44	1286
1338134	H/Π	H/Π	82506	82525	AACTGACTCCAGGATCCCTA	33	1287
1338143	H/Π	H/Π	22908	22927	TTCAAAGCTCCAGCTACACC	44	1288
1338196	4721	4740	95100	95119	TTAATAGAAGTTTCCAGCGC	31	1289
1338318	H/Π	H/Π	69374	69393	GCAGGGAACCCACCATC	72	1290
1338350	H/Π	H/Π	92130	92149	GGCCACCAGCTCATTTCACT	33	1291
1338463	H/Π	H/Π	75166	75185	AGCACACCCCATCTCAGTGA	45	1292
1338468	H/Π	H/Π	77142	77161	CGTTCTTCCCTTAACCACCT	31	1293
1338481	H/Π	H/Π	42856	42875	TCCGCAGCATCCAAACCCAC	34	1294
1338489	H/Π	H/Π	31055	31074	GCCTTAGTCCTATTGAATTA	64	1295
1338499	H/Π	H/Π	50391	50410	TCGATGTTTCCCAAAGCTCA	47	1296
1338504	H/Π	H/Π	55398	55417	CCCCAAGCCACCTGGAACCA	12	1297
1338548	H/Π	H/Π	23466	23485	GGCCATTTCTCAGGCTGGCC	66	1298
1338592	H/Π	H/Π	91605	91624	CCCGCTGAATCCCCACGC	41	1299
1338674	H/Π	H/Π	68632	68651	GACAATCCACCCAGAGGGT	49	1300
1338705	H/Π	H/Π	37184	37203	GGTCTGAGCACACGCTCCTA	29	1301
1338730	H/Π	H/Π	75977	75996	CTCGGTCTTTCTCCTCCAC	33	1302
1338748	H/Π	H/Π	89245	89264	ACTTCCACCACAAGGCGCA	43	1303
1338897	H/Π	H/Π	78077	78096	TCCAAGTAAACATCGCCAGT	59	1304
1339016	H/Π	H/Π	58716	58735	AGGACAGTCTTAGCCACCAA	28	1305
1339039	H/Π	H/Π	25349	25368	GATGGACGATATCTCCTGGA	22	1306
1339053	H/Π	H/Π	35847	35866	TATGACACCCATTCTGGACA	63	1307
1339059	H/Π	H/Π	81746	81765	TTGGCCTCCAGATACGGCCA	120	1308
1339088	H/Π	H/Π	44395	44414	GAGAGGGCCACCCTCAGCC	54	1309
1339158	H/Π	H/Π	33536	33555	ACCACAGCCACCTCAAAGAT	106	1310
1339198	H/Π	H/Π	45586	45605	TTCTATCTCACACCCGTCAC	66	1311
1339200	H/Π	H/Π	38102	38121	CTCACCCCCCAATTCCTACC	70	1312
1339205	H/Π	H/Π	70733	70752	AGGTCTCTTCCCTCAGGGAC	70	1313
1339244	H/Π	H/Π	29998	30017	TGTGCATAACACAAATATTG	58	1314
1339275	H/Π	H/Π	20957	20976	AGTGAGCTCCCAACTCTGTC	41	1315
1339318	H/Π	H/Π	87559	87578	GGTGTCCAAACTCACAGGCT	13	1316
1339325	H/Π	H/Π	84987	85006	TCACAGGTAAAAGACACGAC	71	1317
1339393	H/Π	H/Π	73446	73465	GAGCAATGCCCAAAAGGTG	39	1318
1339404	4425	4444	94804	94823	GTCTTCTGCTTCCTTCAGAA	28	1319
1339405	H/Π	H/Π	83567	83586	TAAATTGGCATTAAATGTCTT	90	1320
1339414	H/Π	H/Π	62788	62807	CGCACGGCCCCATCTGAAC	28	1321
1339430	H/Π	H/Π	20350	20369	GGGCTCAGCCCTTTCAGACC	50	1322

1339434	Н/П	Н/П	61913	61932	GGCACCCCTCCCTCTACTGGC	33	1323
1339436	Н/П	Н/П	27583	27602	GTGCCCAAACTACAGCGGT	20	1324
1339456	Н/П	Н/П	60121	60140	CCACGGCCACACCTGTGTCT	23	1325
1339488	Н/П	Н/П	24451	24470	AACCTGAAGCCCAACCGTT	70	1326
1339533	Н/П	Н/П	57933	57952	GTCACCTGTTTTACTGAGCC	34	1327
1339609	Н/П	Н/П	17365	17384	GGGTGTTTACCCAAGACAGC	22	1328
1339624	Н/П	Н/П	31514	31533	GTCTGCGCACAGCTGAGCTT	34	1329
1339639	Н/П	Н/П	56319	56338	CACAATTCTCAAACTGCTCC	14	1330
1339649	Н/П	Н/П	18869	18888	CCGAAGCTCTAATCCCTGGC	32	1331
1339660	Н/П	Н/П	21948	21967	GTTGCTCAACTCCAGAGAAC	44	1332

Таблица 18

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	15	283
1080891	4702	4721	95081	95100	CTGACCGTACAAAACCAGTAA	18	289
1337256	Н/П	Н/П	48584	48603	TGGCAAGACCACGAAGCCAA	99	1333
1337339	Н/П	Н/П	50382	50401	CCCAAAGCTCACAACACTCA	66	1334
1337353	Н/П	Н/П	51274	51293	GTGGCTCACCTACCGTGGCC	95	1335
1337366	Н/П	Н/П	78024	78043	GGCTGGCCCCACATGCAGGC	58	1336
1337404	Н/П	Н/П	83424	83443	CCCTGGTGCCCTTCTACAGGC	52	1337
1337537	Н/П	Н/П	32487	32506	CAGCGACTCTGAACCTCTGC	30	1338
1337547	Н/П	Н/П	28513	28532	CTTTACCCTCCCAACAGGTT	62	1339
1337554	Н/П	Н/П	82500	82519	CTCCAGGATCCCTATGGGCT	31	1340
1337588	Н/П	Н/П	79156	79175	AGGCACCACCAGATGCCACA	78	1341
1337604	Н/П	Н/П	75975	75994	CGGTCTTTCTCCTCCCACCA	36	1342
1337619	3975	3994	94354	94373	AAAAACTCTCCTCACTAGCC	28	1343
1337669	Н/П	Н/П	20349	20368	GGCTCAGCCCTTTCAGACCT	56	1344
1337742	Н/П	Н/П	55336	55355	TGTCACAGACCATCATCGAT	23	1345
1337748	4368	4387	94747	94766	ACGCACCCCTCTCACATGCC	24	1346
1337793*	Н/П	Н/П	52607	52626	GGGAAACCCCCCAAGTCCTC	39	1347
1337824	Н/П	Н/П	38101	38120	TCACCCCCCAATTCCTACCT	67	1348
1337881	Н/П	Н/П	71770	71789	TGGACCTCAACCCCTACTT	52	1349
1337888	Н/П	Н/П	91604	91623	CCGCCTGAATCCCCCACGCC	59	1350
1337903	Н/П	Н/П	87558	87577	GTGTCCAAACTCACAGGCTA	19	1351
1337950	Н/П	Н/П	29997	30016	GTGCATAACACAAATATTGC	18	1352
1337958	Н/П	Н/П	26984	27003	ACCAAGATTACCCTCAGGAT	27	1353
1338007	Н/П	Н/П	75165	75184	GCACACCCCATCTCAGTGAC	28	1354

1338009	H/Π	H/Π	35846	35865	ATGACACCCATTCTGGACAT	50	1355
1338029	H/Π	H/Π	61912	61931	GCACCCCTCCCTCTACTGGCA	21	1356
1338098	H/Π	H/Π	18335	18354	TCTGCTGTCCACTCCTGAAC	99	1357
1338142	H/Π	H/Π	32174	32193	GCTGCAATTCAACACTGCCT	54	1358
1338154	H/Π	H/Π	39904	39923	CGGAGGCTGCCCATTAGCTG	99	1359
1338220	H/Π	H/Π	41785	41804	AAACAGGTGCATTCTAGGGT	41	1360
1338250	H/Π	H/Π	64779	64798	ACCTGGTGCACCTGGAGTCA	25	1361
1338265	H/Π	H/Π	44338	44357	GCCCTGCTCAGCACGAAGCC	53	1362
1338325	H/Π	H/Π	93154	93173	TGGACAGGCCATTCCCCTC	34	1363
1338357	H/Π	H/Π	34523	34542	GCCCACACGCCATACAGTTA	61	1364
1338393	H/Π	H/Π	56290	56309	GGACATTCCCAGCATTGACC	22	1365
1338415	H/Π	H/Π	18868	18887	CGAAGCTCTAATCCCTGGCC	43	1366
1338507	H/Π	H/Π	84986	85005	CACAGGTAAAAGACACGACA	61	1367
1338513	H/Π	H/Π	23450	23469	GGCCGTGTCTCCCAAGCCT	27	1368
1338516	H/Π	H/Π	58711	58730	AGTCTTAGCCACCAAGGCCT	56	1369
1338528	H/Π	H/Π	59994	60013	GGACGGGTCCCCATCTTGCC	70	1370
1338557	H/Π	H/Π	17363	17382	GTGTTTACCCAAGACAGCTA	34	1371
1338680	H/Π	H/Π	69373	69392	CAGGGAACCCCACCACATCA	41	1372
1338710	H/Π	H/Π	45577	45596	ACACCCGTCACCCTCTGCAC	64	1373
1338727	H/Π	H/Π	47599	47618	GTCCCAGGCTTCTCTTGGGA	61	1374
1338731	H/Π	H/Π	24384	24403	GTGTTCTGTTTTACACTAAT	10	1375
1338756	H/Π	H/Π	40431	40450	GTGAGATCCACACTCCAGAA	36	1376
1338761	H/Π	H/Π	27582	27601	TGCCCAAACTACAGCGGTC	25	1377
1338769	H/Π	H/Π	90160	90179	CGCCAGGGCAGAATTACCTT	29	1378
1338811	H/Π	H/Π	73444	73463	GCAATGCCCACAAAGGTGGC	65	1379
1338815	H/Π	H/Π	19578	19597	GCAGAAGCCCCCACTACT	46	1380
1338899	H/Π	H/Π	22907	22926	TCAAAGCTCCAGCTACACCT	49	1381
1338900	H/Π	H/Π	21947	21966	TTGCTCAACTCCAGAGAACC	53	1382
1338908	H/Π	H/Π	31009	31028	CCTTAATTACCTCTAAAGAA	55	1383
1338938	H/Π	H/Π	81680	81699	TCCCAGTGCCTCACACGCGG	49	1384
1338959	H/Π	H/Π	85811	85830	CAGCTCTATCTTCCCAGACA	51	1385
1338982	H/Π	H/Π	56788	56807	AAGCTTCTCCTCTCTGGACA	33	1386
1339005	H/Π	H/Π	57932	57951	TCACCTGTTTTACTGAGCCT	6	1387
1339029	H/Π	H/Π	92129	92148	GCCACCAGCTCATTTCACTC	24	1388
1339052	H/Π	H/Π	49007	49026	CCACTCTACCCTCTGGCATC	58	1389
1339120	H/Π	H/Π	17965	17984	GGTGGGCTCATTATTAGAGC	32	1390
1339150	H/Π	H/Π	42853	42872	GCAGCATCCAAACCCACGGT	39	1391
1339161	H/Π	H/Π	46246	46265	CAACAGTTCTCCCTGCTGAC	63	1392
1339187	H/Π	H/Π	86662	86681	TGCCCATCCACCCACTTGGA	70	1393
1339208	H/Π	H/Π	68619	68638	AGAGGGTCCACCCAGACAG	28	1394
1339215	1415	1434	70613	70632	AGCAGGCCTCCCCATTGTCC	29	1395

1339251	Н/П	Н/П	65765	65784	ATCTGCCCAGAACCTCGCCA	19	1396
1339267	Н/П	Н/П	31486	31505	GCAGAGGGTCCCATGAGGCT	26	1397
1339343	Н/П	Н/П	54077	54096	CCTGAGCACTCTTACGCATA	20	1398
1339368	Н/П	Н/П	89082	89101	CCCCAAAGTCTCCCCCTAC	50	1399
1339375	Н/П	Н/П	33534	33553	CACAGCCACCTCAAAGATGA	72	1400
1339403	Н/П	Н/П	25322	25341	GCAGGACAATTTCTAGGTAC	29	1401
1339498	Н/П	Н/П	77137	77156	TTCCCTTAACCACCTGTGCA	79	1402
1339507	Н/П	Н/П	67895	67914	ACAGTCCACCTAGATGGTCC	21	1403
1339527	Н/П	Н/П	93614	93633	CCTGACCGACACCTGTCCCA	32	1404
1339537	Н/П	Н/П	62787	62806	GCACGGCCCCATCTGAACTC	18	1405
1339541	Н/П	Н/П	68214	68233	AGTCCATCCCAGATGACCCA	44	1406
1339659	Н/П	Н/П	20956	20975	GTGAGCTCCCAACTCTGTCC	30	1407
1339664	Н/П	Н/П	37179	37198	GAGCACACGCTCCTATGCAT	63	1408

Таблица 19

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	31	283
1080888	4698	4717	95077	95096	CCGTACAAACCAGTAAGGAA	31	55
1337224	Н/П	Н/П	73379	73398	CAGAGAGACTCCACCTGTCC	72	1409
1337241	Н/П	Н/П	44316	44335	CCCAGGCCCATGTGTGGTC	33	1410
1337261	Н/П	Н/П	75959	75978	ACCACAGCCTAGACCAGGCT	35	1411
1337278	Н/П	Н/П	68178	68197	CTGGACAGTTCACCCAGAT	23	1412
1337320	Н/П	Н/П	64141	64160	GTCTTACTTCTTAATGGAGA	10	1413
1337361	Н/П	Н/П	65622	65641	GGCTGAGGTTTCTACAGCCA	59	1414
1337362	Н/П	Н/П	50378	50397	AAGCTCACAACACTCAGGGT	36	1415
1337368	Н/П	Н/П	29984	30003	ATATTGCCATTTTAACCCTC	36	1416
1337370	Н/П	Н/П	78006	78025	GCAGAGTCCCACCACCAAGA	63	1417
1337397	Н/П	Н/П	93149	93168	AGGCCATTCCCACTCGCTGT	32	1418
1337443	Н/П	Н/П	86660	86679	CCCATCCACCCACTTGGACA	88	1419
1337454	Н/П	Н/П	20945	20964	ACTCTGTCCACTTCCTCCAC	39	1420
1337466	Н/П	Н/П	19542	19561	GAAAGTTGCCCCTCCTGTA	63	1421
1337469	Н/П	Н/П	84930	84949	GGGTTGCCCCCTACTCATCA	33	1422
1337478	Н/П	Н/П	24379	24398	CTGTTTTACACTAATGCGGG	68	1423
1337548	4366	4385	94745	94764	GCACCCCTCTCACATGCCCG	46	1424
1337574	3973	3992	94352	94371	AAACTCTCCTCACTAGCCTG	28	1425
1337597	Н/П	Н/П	75151	75170	AGTGACACTCAAAAGTGCTC	43	1426
1337610	Н/П	Н/П	55302	55321	CCAAGGAGACCTCACTGCTC	29	1427

1337639	H/Π	H/Π	58690	58709	TGGCTGACCCCCGCCAGGGC	34	1428
1337724	H/Π	H/Π	51141	51160	GATGCGGGCCAGGCTAGGCC	21	1429
1337746	H/Π	H/Π	18851	18870	GCCACTCTCCCTCCAATAGA	43	1430
1337747	H/Π	H/Π	68605	68624	AGACAGTCCACCCTGGATGA	45	1431
1337756	H/Π	H/Π	85807	85826	TCTATCTTCCCAGACACACT	66	1432
1337759	H/Π	H/Π	46174	46193	TAGTCATACACAGATGGCCA	73	1433
1337788	H/Π	H/Π	59991	60010	CGGGTCCCCATCTTGCCTAC	57	1434
1337836	H/Π	H/Π	38019	38038	GCACCGGGCACAGATCCCAC	35	1435
1337857	H/Π	H/Π	56703	56722	CCGGGCTCCCATGAATGTCC	33	1436
1337902	H/Π	H/Π	30947	30966	GGGCTTTGATATATAAATCT	42	1437
1337935	H/Π	H/Π	41399	41418	GCCAAGGAACATCAGGGCGA	55	1438
1337943	H/Π	H/Π	82467	82486	TGGCCGGAACACACTTTCAC	59	1439
1338037	1413	1432	70611	70630	CAGGCCTCCCCATTGTCCAT	45	1440
1338119	H/Π	H/Π	22825	22844	GCCCTAGCTTCCCCAGAGCA	27	1441
1338123	H/Π	H/Π	26982	27001	CAAGATTACCCTCAGGATCA	52	1442
1338238	H/Π	H/Π	35744	35763	GTCTGAGACCCATCTGGGTC	74	1443
1338267	H/Π	H/Π	42771	42790	TCTCTGCCAGCCCTAACTTA	58	1444
1338272	H/Π	H/Π	37095	37114	AGCACGAGTACCCTCTGCCA	36	1445
1338307	H/Π	H/Π	33509	33528	AGCTGCTAAAAGAAATGCCA	26	1446
1338311	H/Π	H/Π	71765	71784	CTCAACCCCCTACTTGGTCT	57	1447
1338372	H/Π	H/Π	45575	45594	ACCCGTCACCCTCTGCACCA	40	1448
1338412	H/Π	H/Π	87549	87568	CTCACAGGCTACTCCCCCA	35	1449
1338485	H/Π	H/Π	62452	62471	GGTCCCCTCCTTCTCCCATC	22	1450
1338495	H/Π	H/Π	77110	77129	ACGCTCCTCCAGCTGAGCCT	53	1451
1338538	H/Π	H/Π	32172	32191	TGCAATTCAACACTGCCTTA	29	1452
1338564	H/Π	H/Π	54043	54062	TTTGAGGAAATCTACGGGTA	28	1453
1338583	H/Π	H/Π	91599	91618	TGAATCCCCCACGCCAGGCC	34	1454
1338609	H/Π	H/Π	79136	79155	GCTGTACCCACAGCGGCAC	68	1455
1338632	H/Π	H/Π	47565	47584	ACAGGCTCCATTGAGAGGCT	52	1456
1338637	H/Π	H/Π	23309	23328	ATGTTAAATATAACCACCCC	70	1457
1338645	H/Π	H/Π	93542	93561	CCCGCACCCACCTCTGGTGC	75	1458
1338719	H/Π	H/Π	56054	56073	TGGAGTGGAGACTCATCCCA	18	1459
	H/Π	H/Π	56118	56137			
1338813	H/Π	H/Π	17945	17964	ACTGAGTTCAACAAGATGAA	28	1460
1338860*	H/Π	H/Π	52340	52359	GCCCCACTCACCATGCAGAC	47	1461
1338862	H/Π	H/Π	27568	27587	GCGGTCTCTTCTCTCTGTTC	23	1462
1338913	H/Π	H/Π	17281	17300	GATGAATTATCCCATGGGC	31	1463
1338924	H/Π	H/Π	57904	57923	CCTTGGCATTCACTGAGCCT	19	1464
1338984	H/Π	H/Π	25293	25312	TCCTGACACCCCAACCGC	85	1465
1339015	H/Π	H/Π	18333	18352	TGCTGTCCACTCCTGAACAC	83	1466
1339021	H/Π	H/Π	89016	89035	GTCTTGTCTCTGCGAGAAC	13	1467

1339066	1068	1087	61818	61837	GCCACGCAGATCATGATGAC	54	1468
1339087	Н/П	Н/П	39852	39871	CTCAACCGCCTCTTCTGCAA	86	1469
1339095	Н/П	Н/П	20260	20279	CACACGGCTCCTGTGAGTCA	31	1470
1339169	Н/П	Н/П	31410	31429	CCCAGGCTCATTTCCCGCCAT	50	1471
1339179	Н/П	Н/П	48970	48989	CGAGGCAGAATTCTCCATTC	34	1472
1339206	Н/П	Н/П	83413	83432	TCTACAGGCTCCTTGCATGC	47	1473
1339271	Н/П	Н/П	69371	69390	GGGAACCCCAACACATCACT	56	1474
1339413	Н/П	Н/П	21945	21964	GCTCAACTCCAGAGAACCAA	49	1475
1339432	Н/П	Н/П	92126	92145	ACCAGCTCATTTCACTCCGG	21	1476
1339500	Н/П	Н/П	28502	28521	CAACAGGTTCTACCTACCAA	93	1477
1339509	Н/П	Н/П	32484	32503	CGACTCTGAACCTCTGCCTC	70	1478
1339553	Н/П	Н/П	90156	90175	AGGGCAGAATTACCTTGCAA	33	1479
1339560	Н/П	Н/П	40425	40444	TCCACACTCCAGAAGAACAA	49	1480
1339565	Н/П	Н/П	67852	67871	TCTCATGGCTCTCATTTGCC	41	1481
1339575	Н/П	Н/П	34509	34528	CAGTTATGACTCAATGAGCC	48	1482
1339618	Н/П	Н/П	81636	81655	TCCTGGTTCCACCATCAAGA	63	1483
1339622	Н/П	Н/П	48514	48533	GCAACCCTGCCCATTGCCAG	70	1484

Таблица 20

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	18	283
1337222	Н/П	Н/П	19455	19474	GGGCTGGACACCAGCCGACC	65	1485
1337239	Н/П	Н/П	48943	48962	CACCAGGCCAACCATCCCCC	57	1486
1337318	Н/П	Н/П	85691	85710	CTTGCCATCCCGAAATTCCA	33	1487
1337348	Н/П	Н/П	29976	29995	ATTTTAACCCTCTTTGCCGC	58	1488
1337452	Н/П	Н/П	64019	64038	TGCACATCCCGATTTGGCCC	36	1489
1337457	Н/П	Н/П	84790	84809	GTGATTTGCATCCAGAATTC	47	1490
1337517	Н/П	Н/П	71575	71594	TGGTCCCTGCCCATAGAGGT	36	1491
1337538	Н/П	Н/П	18845	18864	CTCCCTCCAATAGAACCTCA	36	1492
1337649	Н/П	Н/П	90107	90126	CACTGGCTGTAAATTTGCT	18	1493
1337668	Н/П	Н/П	20940	20959	GTCCACTTCCTCCACCGGGC	23	1494
1337680	Н/П	Н/П	83316	83335	GTCTCTGTATATGCCTGGCC	65	1495
1337690	Н/П	Н/П	32086	32105	GCACAGCTCCCATGGATGAA	19	1496
1337697	Н/П	Н/П	56025	56044	GGTCCCAGGCCTCTGAGCGC	10	1497
			56089	56108			
			56153	56172			

1337700	H/Π	H/Π	76996	77015	GGTGCCGAACCTTAAGGACC	41	1498
1337725	H/Π	H/Π	27518	27537	GCAGGTCCACCCTCCCCCGC	25	1499
1337771	H/Π	H/Π	37927	37946	TAACCGTTCCCTTCCATGTC	41	1500
1337777	H/Π	H/Π	55294	55313	ACCTCACTGCTCACAAGGCC	18	1501
1337784*	H/Π	H/Π	52238	52257	GCCTTCGCCATCGCCAGGCT	14	1502
1337795	H/Π	H/Π	86406	86425	GGGCTCGCCACCCCTCATGC	43	1503
1337855	H/Π	H/Π	21896	21915	GCTAATGAAACAGCCTGGTC	43	1504
1337978	H/Π	H/Π	78952	78971	CTTGGTTTCCAATCATCATT	36	1505
1337981	H/Π	H/Π	32439	32458	TTGGCTCACCCAGATCATCC	31	1506
1337992	H/Π	H/Π	58649	58668	AACCATGGTCCTCCTGGGCC	38	1507
1337997	H/Π	H/Π	17841	17860	CTCTTGGTTTACACAACCAA	17	1508
1338015	H/Π	H/Π	67431	67450	GGGCTGCCACCCTCACTGAA	51	1509
1338071	H/Π	H/Π	62366	62385	GCCCAAGCACTTACACCCT	26	1510
1338078	H/Π	H/Π	68133	68152	GATGGTCCACACTAAATGGT	48	1511
1338085	H/Π	H/Π	69098	69117	CACTATGCCACTAAGGACAC	60	1512
1338088	H/Π	H/Π	33378	33397	AGGTAAGCATTTAAACCTTG	34	1513
1338109	H/Π	H/Π	37048	37067	ATGGAAGCCCCCTTCAACCC	324	1514
1338189	H/Π	H/Π	24230	24249	TCTCAGGGTCTCCCTGGATA	50	1515
1338200	H/Π	H/Π	28397	28416	AGCTCAGGCCACCCAAGACT	43	1516
1338204	H/Π	H/Π	31389	31408	TGCGGAATCCCCTCCTGCAC	47	1517
1338283	H/Π	H/Π	93415	93434	TCTGTTACCTCACATGCAT	45	1518
1338301	H/Π	H/Π	20129	20148	GGGATGGCTTCTAATGGCAG	24	1519
1338308	H/Π	H/Π	26886	26905	CAGGGTCATCCTCGAAGCCA	25	1520
1338332	H/Π	H/Π	77995	78014	CCACCAAGAAACATCGCAGA	52	1521
1338351	H/Π	H/Π	91344	91363	GCTCCGCTTGAATCTAAACA	15	1522
1338402	H/Π	H/Π	73267	73286	GTCTCCCGCCCTGCCTGGTC	21	1523
1338467	H/Π	H/Π	17257	17276	CCTGTTGGTCCTTAAGTAA	30	1524
1338474	H/Π	H/Π	34425	34444	ACCAGCACAGCAAAGGCACA	36	1525
1338520	H/Π	H/Π	82454	82473	CTTTCACTCTCCATCGGGTT	31	1526
1338536	H/Π	H/Π	88950	88969	GCTGGCCCAACTCTAGCTGA	26	1527
1338562	H/Π	H/Π	23101	23120	CACCCCTCCCAAACCTCAGCT	45	1528
1338631	H/Π	H/Π	30920	30939	CACAGTTCAATCCCGAACAC	23	1529
1338639	H/Π	H/Π	75847	75866	GCCTTGGGCTCTTACCCACA	31	1530
1338683	H/Π	H/Π	47511	47530	GCTCAAACCATCAGGACCCA	20	1531
1338690	H/Π	H/Π	92120	92139	TCATTTCACTCCGGCAGGCA	15	1532
1338725	H/Π	H/Π	42691	42710	CTCGCTGTCAACACACGAAC	38	1533
1338773	H/Π	H/Π	35706	35725	TCTGAAGCCCCAAACTAGCT	63	1534
1338776	H/Π	H/Π	93094	93113	GCATCAGCCCAGAGCACCCC	22	1535
1338779	H/Π	H/Π	44272	44291	TGAGCTCCACCTCATGCCGA	22	1536
1338795	H/Π	H/Π	56670	56689	GGTCGGGCTATCTAACCAC	12	1537
1338806	H/Π	H/Π	59651	59670	GGGTTTGTACACCCTTCAC	22	1538

1338817	Н/П	Н/П	65553	65572	GCATGGGACAATCTCCCCCA	19	1539
1338835	Н/П	Н/П	74943	74962	AGGCAGCACTCACTCTACCA	62	1540
1338840	Н/П	Н/П	50285	50304	TAGAGTCCCAGCACCTGCCT	32	1541
1338865	Н/П	Н/П	18306	18325	TACAGCATTACAATTTGATC	23	1542
1338871	4363	4382	94742	94761	CCCCTCTCACATGCCCCGGCT	28	1543
1338895	Н/П	Н/П	68551	68570	ATGGATGGTCCACCCCAGAC	17	1544
1338914	Н/П	Н/П	51100	51119	AGGAAAACTCCAATGCTGCC	56	1545
1338918	Н/П	Н/П	61485	61504	TCTGTCCCCAAGCTCTGCCG	21	1546
1338949	3938	3957	94317	94336	GAGCTGGCCCTCCCCCGCA	32	1547
1339004	Н/П	Н/П	57690	57709	GGCCTGGTTTCCCTATTAC	26	1548
1339013	Н/П	Н/П	39660	39679	CCTGATGAACTTCAGCCCT	41	1549
1339037	Н/П	Н/П	40417	40436	CCAGAAGAACAAACCTACCA	58	1550
1339129	Н/П	Н/П	45288	45307	CAAAGCCTCTTCCATTTGAC	68	1551
1339149	4695	4714	95074	95093	TACAAACCAGTAAGGAACCA	19	1552
1339246	Н/П	Н/П	41167	41186	TGAGCTCCTCAGCATGGGCC	25	1553
			50778	50797			
1339278	Н/П	Н/П	53948	53967	CTGGAGACACCATCTTCGGA	13	1554
1339367	Н/П	Н/П	25089	25108	TCAGCCTTCACTCACACAGT	40	1555
1339373	Н/П	Н/П	70358	70377	AGTGGGCATCCCCATACTGC	62	1556
1339397	Н/П	Н/П	22735	22754	GGCTCAGTGCCCTTCAGGGA	26	1557
1339535	Н/П	Н/П	81460	81479	GCTGCTCACCTTTTCTAGTT	66	1558
1339544	Н/П	Н/П	87544	87563	AGGCTACTCCCCCAGGCCT	41	1559
1339594	Н/П	Н/П	46150	46169	GGGAAGCTCCACACCAGCTC	42	1560
1339665	Н/П	Н/П	48469	48488	AGTTCTCTCCCCAGACACCGT	34	1561

Таблица 21

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	23	283
1337253	2743	2762	80762	80781	CATGTAGTCCTCCTCGGCGC	28	1562
1337270	Н/П	Н/П	22602	22621	GCAAAGCTCCCTCTGGAGGA	53	1563
1337295	Н/П	Н/П	32420	32439	CACGATAATTTCATCTTC	27	1564
1337305	Н/П	Н/П	71519	71538	TGACCCTGCCTTCACTGACC	66	1565
1337384	Н/П	Н/П	20104	20123	GGCATCAGACCCCACCCCAA	30	1566
1337489	Н/П	Н/П	63575	63594	AAAGCAGGTCCCCCTGCACC	43	1567
1337511	Н/П	Н/П	39659	39678	CTGATGAACTTCAGCCCTC	54	1568
1337533	2002	2021	73015	73034	CGAGAAGGCCCTCTTCTTCC	49	1569
1337545	Н/П	Н/П	86405	86424	GGCTCGCCACCCCTCATGCA	37	1570

1337586	H/П	H/П	69090	69109	CACTAAGGACACATTCAGGC	34	1571
1337591	H/П	H/П	90106	90125	ACTGGCTGTAAATTTGCTA	18	1572
1337611	H/П	H/П	37926	37945	AACCGTTCCCTTCCATGTCA	43	1573
1337638	H/П	H/П	87543	87562	GGCTACTCCCCCAGGCCTC	25	1574
1337676	H/П	H/П	25085	25104	CCTTCACTCACACAGTGGCC	36	1575
1337707	H/П	H/П	83281	83300	GGCATCTGTCCCACATGGAC	45	1576
1337776	H/П	H/П	28339	28358	GGTACGGCCTCATCCAGGTC	38	1577
1337846	H/П	H/П	59649	59668	GTTTGTCACACCCTTCACTT	38	1578
1337917	H/П	H/П	18840	18859	TCCAATAGAACCTCACTGTA	51	1579
1337984	H/П	H/П	31388	31407	GCGGAATCCCCTCCTGCACA	48	1580
1338036	H/П	H/П	56053	56072	GGAGTGGAGACTCATCCCAC	17	1581
	H/П	H/П	56117	56136			
1338073	H/П	H/П	27516	27535	AGGTCCACCCTCCCCCGCAA	41	1582
1338105	H/П	H/П	33373	33392	AGCATTTAAACCTTGGTGGA	26	1583
1338108	H/П	H/П	17839	17858	CTTGTTTACACAACCAAAT	41	1584
1338147	H/П	H/П	56669	56688	GTCTGGGCTATCTAACCACACA	12	1585
1338205	H/П	H/П	21895	21914	CTAATGAAACAGCCTGGTCA	78	1586
1338236	H/П	H/П	17256	17275	CTGTTGGTCCTTAAGTAAA	26	1587
1338242	H/П	H/П	62364	62383	CCAAGCACTTCACACCCTGA	32	1588
1338254	H/П	H/П	45287	45306	AAAGCCTCTTCCATTTGACC	59	1589
1338274	H/П	H/П	92110	92129	CCGGCAGGCACAGACTGGCC	26	1590
1338290	H/П	H/П	77994	78013	CACCAAGAAACATCGCAGAC	70	1591
1338296	H/П	H/П	37047	37066	TGGAAGCCCCCTTCAACCCT	48	1592
1338331	H/П	H/П	51004	51023	GCACATGTCCCCCTAAACGG	55	1593
1338426	H/П	H/П	18305	18324	ACAGCATTACAATTTGATCA	37	1594
1338443	H/П	H/П	34417	34436	AGCAAAGGCACAACAAGATC	83	1595
1338449	H/П	H/П	35705	35724	CTGAAGCCCCAACTAGCTG	49	1596
1338451	4362	4381	94741	94760	CCCTCTCATATGCCCCGGCTT	27	1597
1338456	H/П	H/П	23098	23117	CCTTCCCAAACCTCAGCTCCA	67	1598
1338497	H/П	H/П	42690	42709	TCGCTGTCAACACACGAACA	36	1599
1338506	H/П	H/П	40416	40435	CAGAAGAACAACCTACCAA	69	1600
1338540	H/П	H/П	67276	67295	CTGAGAGGACTCAGGGACTT	31	1601
	H/П	H/П	67397	67416			
1338544	H/П	H/П	85690	85709	TTGCCATCCCCGAAATTCCAA	59	1602
1338608	3937	3956	94316	94335	AGCTGGCCCTCCCCCGCAT	32	1603
1338622	H/П	H/П	48400	48419	CTTTGAGGCCCCCTTGACCTC	65	1604
1338702	H/П	H/П	58560	58579	GAGCGGCTATCCCGCTGCCC	110	1605
1338735	H/П	H/П	44244	44263	AGGCTGTCCCCTTGTCTCCA	40	1606
1338747	H/П	H/П	49819	49838	GGCTTGTACCCCCACCGGGC	55	1607
1338751	H/П	H/П	68549	68568	GGATGGTCCACCCCAGACGA	15	1608
1338792	H/П	H/П	46107	46126	GGGCCCACCATAGCCCTGCA	62	1609

1338816	Н/П	Н/П	76995	77014	GTGCCGAACCTTAAGGACCC	47	1610
1338843	Н/П	Н/П	57689	57708	GCCTGGTTTCCCTATTTACT	13	1611
1338847	Н/П	Н/П	84781	84800	ATCCAGAATTCCAGCCGTAC	44	1612
1338896	Н/П	Н/П	70357	70376	GTGGGCATCCCCATACTGCC	61	1613
1338936	Н/П	Н/П	55266	55285	TGGCCAGTCCTCTTGTCTT	10	1614
1338955	Н/П	Н/П	53947	53966	TGGAGACACCATCTTCGAA	28	1615
1338956	Н/П	Н/П	24175	24194	CGCTTGAGTCATAAAGACGC	39	1616
1338971*	Н/П	Н/П	52174	52193	CAGGCACCCCACTCACTCGA	58	1617
1338973	Н/П	Н/П	74942	74961	GGCAGCACTCACTCTACCAC	52	1618
1338987	Н/П	Н/П	47465	47484	CTTCGACTCACCGTGGCTCC	34	1619
1338998	Н/П	Н/П	41165	41184	AGCTCCTCAGCATGGGCCCC	50	1620
	Н/П	Н/П	50776	50795			
1339006	Н/П	Н/П	75846	75865	CCTTGGGCTCTTACCCACAT	46	1621
1339019	Н/П	Н/П	29975	29994	TTTTAACCTCTTTGCCGCC	71	1622
1339038	Н/П	Н/П	65552	65571	CATGGGACAATCTCCCCAA	34	1623
1339058	Н/П	Н/П	93398	93417	CATGCATGCCTTCATCTACA	22	1624
1339077	Н/П	Н/П	48942	48961	ACCAGCCAACCATCCCCCA	59	1625
1339166	Н/П	Н/П	26816	26835	GAGGAAGCTCCAATCCAGGT	43	1626
1339211	4681	4700	95060	95079	GAACCAGCAGCAAAGGACGC	42	1627
1339226	Н/П	Н/П	78951	78970	TTGGTTTCCAATCATCATTT	31	1628
1339339	Н/П	Н/П	30913	30932	CAATCCCGAACACCATGTCA	61	1629
1339347	Н/П	Н/П	88946	88965	GCCCAACTCTAGCTGATGCC	23	1630
1339351	Н/П	Н/П	91317	91336	GCAGCTCCCCAGCCCCAGAA	15	1631
1339472	Н/П	Н/П	68132	68151	ATGGTCCACACTAAATGGTC	40	1632
1339496	Н/П	Н/П	61469	61488	GCCGGAGCCACCTCCTGCCT	16	1633
1339501	Н/П	Н/П	93068	93087	GCAGCTCATCCCTCCGAGAA	26	1634
1339526	Н/П	Н/П	31908	31927	CCACAGGCCACCTTGAGGTG	56	1635
1339577	Н/П	Н/П	19431	19450	GCCCCCACCTTCCAGATCT	40	1636
1339605	Н/П	Н/П	82338	82357	CCACGGTGTCAATCCTGC	38	1637
1339655	Н/П	Н/П	20846	20865	GCCGAGCTCTTCTGTCCA	25	1638

Таблица 22

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	26	283
1337255	Н/П	Н/П	56666	56685	GGGCTATCTAACCCACAGCC	28	1639
1337274	Н/П	Н/П	74939	74958	AGCACTCACTCTACCACGGA	68	1640
1337314	Н/П	Н/П	62360	62379	GCACTTCACACCCTGAGGCA	18	1641

1337324	H/П	H/П	85684	85703	TCCCGAAATTCCAAATCCTC	51	1642
1337349*	H/П	H/П	52173	52192	AGGCACCCCACTCACTCGAT	52	1643
1337385	H/П	H/П	24174	24193	GCTTGAGTCATAAAGACGCA	32	1644
1337403	H/П	H/П	31837	31856	CCATCAGGCCATCTTTGACA	55	1645
1337421	H/П	H/П	27358	27377	GATCTGAGCCCCTCGGTCCA	22	1646
1337445	H/П	H/П	23051	23070	GCATGGTTCCCCGACTCCTC	23	1647
1337470	H/П	H/П	56051	56070	AGTGGAGACTCATCCCACCC	29	1648
			56115	56134			
1337512	H/П	H/П	76922	76941	GACTTAGCCCCATCAGGGCC	83	1649
1337520	H/П	H/П	57688	57707	CCTGGTTTCCCTATTTACTG	26	1650
1337543	H/П	H/П	39612	39631	GCCCATCTCCCCATGCTTGT	52	1651
1337581	H/П	H/П	48392	48411	CCCCTTGACCTCCTCCTGGC	41	1652
1337593	H/П	H/П	51003	51022	CACATGTCCCCCTAAACGGC	85	1653
1337661	H/П	H/П	47384	47403	TCTCCGCTTCCTGTCAGGGC	53	1654
1337695	H/П	H/П	53932	53951	CGGAAGGACATTCAAGAGAAA	33	1655
1337705	H/П	H/П	37924	37943	CCGTTCCCTTCCATGTCACA	42	1656
1337713	H/П	H/П	84746	84765	GTGAAATTCCAGAACAACCTT	77	1657
1337719	H/П	H/П	80638	80657	GGATGCGGCCCCACTCCCCAC	66	1658
1337745	H/П	H/П	20841	20860	GCTCTTCTCTGTCCAAGGCC	34	1659
1337757	H/П	H/П	34411	34430	GGCACAACAAGATCCAGGCA	15	1660
1337762	H/П	H/П	86403	86422	CTCGCCACCCCTCATGCATA	41	1661
1337797	H/П	H/П	40414	40433	GAAGAACAACCTACCAAGT	59	1662
1337811	H/П	H/П	28083	28102	TTGCCGGCCCTTCTGTGGAT	38	1663
1337812	H/П	H/П	93067	93086	CAGCTCATCCCTCCGAGAAC	20	1664
1337865	H/П	H/П	42685	42704	GTCAACACACGAACAGAACC	47	1665
1337913	H/П	H/П	67268	67287	ACTCAGGGACTTGCCAAGCA	55	1666
			67389	67408			
1337921	H/П	H/П	29966	29985	TCTTTGCCGCCCTCTTTTAA	46	1667
1337985	H/П	H/П	58505	58524	CCTGGTTTTCCCCACGGAA	35	1668
1338033	H/П	H/П	59648	59667	TTTGTACACCCTTCACTTT	65	1669
1338035	H/П	H/П	37046	37065	GGAAGCCCCCTTCAACCCTC	47	1670
1338054	H/П	H/П	83280	83299	GCATCTGTCCCACATGGACC	69	1671
1338068	H/П	H/П	26739	26758	GCTAGGGATCCCAATGAAAT	25	1672
1338084	H/П	H/П	63574	63593	AAGCAGGTCCCCCTGCACCT	29	1673
1338116	4638	4657	95017	95036	CGCCGCCCGGGATCTCGCCT	21	1674
1338122	H/П	H/П	68131	68150	TGGTCCACACTAAATGGTCC	43	1675
1338172	H/П	H/П	20079	20098	CAGGAGGGTCCTCCAAGCGG	37	1676
1338235	H/П	H/П	17145	17164	GGACAAGCTCCCTCATTGAA	42	1677
1338239	H/П	H/П	49817	49836	CTTGTCACCCCAACGGGCAT	51	1678
1338353	H/П	H/П	90105	90124	CTGGCTGTAAATTTGCTAC	38	1679
1338358	H/П	H/П	44119	44138	GACCTGGACACACCACCCTC	75	1680

1338378	Н/П	Н/П	22469	22488	GAGGAGGGCACTTATGCAAT	23	1681
1338461	Н/П	Н/П	45952	45971	GCTTCAGGCCCCACTGCCAAC	69	1682
1338491	Н/П	Н/П	55251	55270	GTCTTTTCTTTCAACTGATC	8	1683
1338563	3935	3954	94314	94333	CTGGCCCTCCCCCGCATGA	35	1684
1338593	Н/П	Н/П	78949	78968	GGTTTCCAATCATCATTTTC	59	1685
1338603	Н/П	Н/П	25084	25103	CTTCACTCACACAGTGGCCG	39	1686
1338711	Н/П	Н/П	88516	88535	CCGTGTGCCCTTACCGTAGC	29	1687
1338722	Н/П	Н/П	45286	45305	AAGCCTCTTCCATTTGACCT	41	1688
1338742	Н/П	Н/П	87522	87541	GCTTCCCCACCACCAGTGCA	18	1689
1338750	Н/П	Н/П	75845	75864	CTTGGGCTCTTACCCACATA	64	1690
1338774	Н/П	Н/П	70354	70373	GGCATCCCCATACTGCCCCC	36	1691
1338827	Н/П	Н/П	21813	21832	AAGGCGGCCACTCCCTTCCC	35	1692
1338876	Н/П	Н/П	18297	18316	ACAATTTGATCAACCACAGC	56	1693
1338909	Н/П	Н/П	18838	18857	CAATAGAACCTCACTGTATA	70	1694
1338966	2000	2019	73013	73032	AGAAGGCCCTCTTCTTCCGC	30	1695
1339036	Н/П	Н/П	65547	65566	GACAATCTCCCCCAAAGCGG	27	1696
1339051	Н/П	Н/П	82337	82356	CACGGTGTCACAATCCTGCA	71	1697
1339096	Н/П	Н/П	69087	69106	TAAGGACACATTCAAGGCTCC	53	1698
1339134	Н/П	Н/П	77983	78002	ATCGCAGACCCACCTGCCAC	55	1699
1339138	Н/П	Н/П	32419	32438	ACGATAATTTCCCATCTTCA	42	1700
1339191	Н/П	Н/П	71499	71518	CCAGGATCCCAGCATAAGAC	25	1701
1339263	Н/П	Н/П	33359	33378	GGTGGAGTAAAAACAATGAT	52	1702
1339309	Н/П	Н/П	35667	35686	GGTACAGCCTGAAACTGGCC	26	1703
1339322	Н/П	Н/П	61467	61486	CGGAGCCACCTCCTGCCTGA	27	1704
1339329	Н/П	Н/П	68548	68567	GATGGTCCACCCCAGACGAT	23	1705
1339357	Н/П	Н/П	19331	19350	AGCTAAGTCCCCTCCCTGTC	85	1706
1339377	Н/П	Н/П	48941	48960	CCAGGCCAACCATCCCCCAC	53	1707
1339445	Н/П	Н/П	17835	17854	GTTACACAACCAAATGTTA	46	1708
1339508	Н/П	Н/П	93396	93415	TGCATGCCTTCATCTACACC	29	1709
1339531	Н/П	Н/П	30873	30892	GTCTCAGATTCACAATCCCG	24	1710
1339580	Н/П	Н/П	92109	92128	CGGCAGGCACAGACTGGCCC	32	1711
1339583	Н/П	Н/П	40974	40993	GCTCAGGGCCTCCTGATGCA	59	1712
1339603	4353	4372	94732	94751	ATGCCCGGCTTCCCCGGGCC	75	1713
1339615	Н/П	Н/П	31360	31379	GAGGACCCCTTTCTTGCTG	52	1714
1339663	Н/П	Н/П	91291	91310	CACCGTCACCCTCCCGGGCA	30	1715

Таблица 23

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гэлпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
	Старт		Старт				

	сайт		сайт				
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	33	283
1337281	Н/П	Н/П	23050	23069	CATGGTTCCCCGACTCCTCC	29	1716
1337287	Н/П	Н/П	37916	37935	TTCCATGTCACAGACGCGGC	29	1717
1337288	Н/П	Н/П	21812	21831	AGGCGGCCACTCCCTTCCCA	46	1718
1337299	Н/П	Н/П	65509	65528	GCCAACCCCTCCACTTCCGA	21	1719
1337442	3882	3901	94261	94280	ATGGTGAGTAGAGTGTGCCA	23	1720
1337465	Н/П	Н/П	20063	20082	GCGGCTGATCCCCTCCTCCA	49	1721
1337482	Н/П	Н/П	93395	93414	GCATGCCTTCATCTACACCT	16	1722
1337539	Н/П	Н/П	74626	74645	CAGGTGAACACAGTCAGCTC	31	1723
1337580	Н/П	Н/П	76921	76940	ACTTAGCCCCATCAGGGCCT	59	1724
1337592	Н/П	Н/П	62326	62345	GCCTCCACCTTTCCCACTGA	39	1725
1337636	Н/П	Н/П	57687	57706	CTGGTTTCCCTATTTACTGA	29	1726
1337730	Н/П	Н/П	28040	28059	GTCTCTTGCCCTGACAGGCC	40	1727
1337751	Н/П	Н/П	24117	24136	TCACGACCCCTCCTCCATGC	73	1728
1337772	Н/П	Н/П	26736	26755	AGGGATCCCAATGAAATACA	72	1729
1337778	Н/П	Н/П	49771	49790	GGGACAAGCCTCCCACAGAC	88	1730
1337789	Н/П	Н/П	71498	71517	CAGGATCCCAGCATAAGACT	36	1731
1337818	Н/П	Н/П	85683	85702	CCCGAAATTCCAAATCCTCC	41	1732
1337825	Н/П	Н/П	24945	24964	GAGGATTTCCCACGACATCT	2	1733
1337843	Н/П	Н/П	50908	50927	CGTCTGCTCCTATCAGTCGG	32	1734
1337849	Н/П	Н/П	61400	61419	CGGCGAATTCCCCGAGCCT	35	1735
1337852	Н/П	Н/П	86402	86421	TCGCCACCCCTCATGCATAC	60	1736
1337854	Н/П	Н/П	48940	48959	CAGGCCAACCATCCCCACC	99	1737
1337859	Н/П	Н/П	45285	45304	AGCCTCTTCCATTTGACCTA	45	1738
1337890	Н/П	Н/П	56049	56068	TGGAGACTCATCCCACCCCA	28	1739
			56113	56132			
1337907	Н/П	Н/П	40936	40955	GCCCTGTCCCCCATTTGGGC	77	1740
1337924	Н/П	Н/П	47241	47260	GGGCTAGGAAGAACCTGCCT	70	1741
1337971	Н/П	Н/П	33311	33330	ACACTGTGATCCAAAATGAA	70	1742
1338019	Н/П	Н/П	30792	30811	GTTTGTGAATCACCATAACC	35	1743
1338031	Н/П	Н/П	59645	59664	GTCACACCCTTCACTTTGTC	29	1744
1338044	Н/П	Н/П	40410	40429	AACAAACCTACCAAGTCCTC	51	1745
1338049	Н/П	Н/П	31836	31855	CATCAGGCCATCTTTGACAC	61	1746
1338110	Н/П	Н/П	67980	67999	AATGGTCCATCCCAGAAGGT	41	1747
			68119	68138			
1338141	Н/П	Н/П	87487	87506	CAACAGCCTTCTCTGAGCCG	35	1748
1338162	Н/П	Н/П	82335	82354	CGGTGTCACAATCCTGCAGC	44	1749
1338197	Н/П	Н/П	91775	91794	GGCAGGGCCACCTCGCCCCT	52	1750

1338295	H/П	H/П	44115	44134	TGGACACACCACCCTCCACC	49	1751
1338310	H/П	H/П	89952	89971	GAGTCGGTCACCAGAAAGGC	31	1752
1338317	4352	4371	94731	94750	TGCCCCGGCTTCCCCGGGCCC	79	1753
1338326	H/П	H/П	75844	75863	TTGGGCTCTTACCCACATAC	34	1754
1338382	1999	2018	73012	73031	GAAGGCCCTCTTCTTCCGCT	25	1755
1338418	H/П	H/П	22461	22480	CACTTATGCAATCCCAGGCT	30	1756
1338439	H/П	H/П	17144	17163	GACAAGCTCCCTCATTGAAT	45	1757
1338454	H/П	H/П	93066	93085	AGCTCATCCCTCCGAGAACA	26	1758
1338502*	H/П	H/П	52172	52191	GGCACCCCACTACTCGATC	57	1759
1338549	H/П	H/П	35666	35685	GTACAGCCTGAAACTGGCCA	53	1760
1338572	H/П	H/П	19330	19349	GCTAAGTCCCCTCCCTGTCC	75	1761
1338621	H/П	H/П	80490	80509	CGGCCACGCCCTACTTGTCC	47	1762
1338625	H/П	H/П	18827	18846	CACTGTATACTTCATTTCCA	86	1763
1338650	H/П	H/П	53772	53791	GGGCTGGTCCCCAAAGACAT	12	1764
1338681	H/П	H/П	91290	91309	ACCGTCACCCTCCCGGGCAT	27	1765
1338708	H/П	H/П	42680	42699	CACACGAACAGAACCTGCAC	88	1766
1338799	H/П	H/П	39502	39521	GACATGTGCCACACCAGGC	44	1767
1338814	H/П	H/П	56665	56684	GGCTATCTAACCACAGCCC	69	1768
1338831	H/П	H/П	32415	32434	TAATTCCCCTCTTCAAGGC	73	1769
1338920	H/П	H/П	67265	67284	CAGGGACTTGCCAAGCAGTC	58	1770
			67386	67405			
1338993	H/П	H/П	58504	58523	CTGGTTTTCCCCACGGAAC	65	1771
1338997	H/П	H/П	34376	34395	GGACACTTCCACTGGAGGAT	50	1772
1339018	H/П	H/П	88515	88534	CGTGTGCCCTTACCGTAGCC	40	1773
1339110	H/П	H/П	27350	27369	CCCCTCGGTCCAGAATGGCC	16	1774
1339112	H/П	H/П	31255	31274	GTTCAGTTCCTGCTGCCTC	26	1775
1339124	H/П	H/П	29960	29979	CCGCCCTCTTTTAAGGACTT	27	1776
1339130	4619	4638	94998	95017	TTGCTGAGAAGATCCTCTCT	27	1777
1339157	H/П	H/П	48391	48410	CCCTTGACCTCCTCCTGGCA	58	1778
1339213	H/П	H/П	17834	17853	TTCACACAACCAATGTTAT	54	1779
1339268	H/П	H/П	77982	78001	TCGCAGACCCACCTGCCACC	51	1780
1339308	H/П	H/П	63553	63572	AGGATGAGTCCTCATTTGCA	11	1781
1339338	H/П	H/П	18295	18314	AATTTGATCAACCACAGCCA	29	1782
1339360	H/П	H/П	55240	55259	CAACTGATCCACTTTCCCCT	16	1783
1339381	H/П	H/П	83279	83298	CATCTGTCCCACATGGACCC	60	1784
1339399	H/П	H/П	45950	45969	TTCAGGCCCACTGCCAACCC	60	1785
1339406	H/П	H/П	84689	84708	CAGGAAACAAGAACCACGAC	35	1786
1339410	H/П	H/П	69034	69053	GGAGTGTCCCAGAAAGTGCA	47	1787
1339448	H/П	H/П	70328	70347	CCCAACCCACATCACAGTGT	49	1788
1339461	H/П	H/П	37045	37064	GAAGCCCCCTTCAACCCTCC	54	1789
1339576	H/П	H/П	20808	20827	GCTGTGGTGACTCACTGCCA	35	1790
1339589	H/П	H/П	67947	67966	TCCACCCCAGACGATCCACC	27	1791
			68543	68562			
1339597	H/П	H/П	78897	78916	GGTTCATTCCAGACTGGAGC	33	1792

Таблица 24

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	15	283
1080859	3877	3896	94256	94275	GAGTAGAGTGTGCCATCCCC	13	128
1337244	Н/П	Н/П	40935	40954	CCCTGTCCCCCATTGGGCA	47	1793
1337262	Н/П	Н/П	24944	24963	AGGATTTCCCACGACATCTT	20	1794
1337313	Н/П	Н/П	58502	58521	GGTTTTCACCGGAACCC	51	1795
1337356	Н/П	Н/П	50896	50915	TCAGTCGGCTGCCTTAGCCC	8	1796
1337367	Н/П	Н/П	48939	48958	AGGCCAACCATCCCCACCA	54	1797
1337474	Н/П	Н/П	62166	62185	GCCGGCTGTCCACCTTGACC	46	1798
1337505	Н/П	Н/П	55206	55225	TTGTTGCAAACTAAGTGCCC	6	1799
1337521	Н/П	Н/П	68080	68099	CCAGACAGTCCATCCTAGAT	22	1800
1337523	Н/П	Н/П	45278	45297	TCCATTTGACCTACATCTTA	38	1801
1337555	Н/П	Н/П	53762	53781	CCAAAGACATGACTCAGGAC	23	1802
1337568*	Н/П	Н/П	52171	52190	GCACCCCACTACTCGATCT	36	1803
1337621	Н/П	Н/П	19319	19338	TCCCTGTCCCATCCTATAGA	52	1804
1337655	Н/П	Н/П	31823	31842	TTGACACGGGCAACCAGGAC	27	1805
1337678	Н/П	Н/П	74568	74587	GAGGAGCTTCAATCTATGCC	40	1806
1337701	Н/П	Н/П	61271	61290	GGTCTGGCCCTCTACCCCCA	14	1807
1337720	Н/П	Н/П	40384	40403	GGAGCCTGCCCTACTCATCT	23	1808
1337754	Н/П	Н/П	30789	30808	TGTGAATCACCATAACCAGA	15	1809
1337781	Н/П	Н/П	37705	37724	CAGGGATCTGTCTCTATTTC	30	1810
1337986	Н/П	Н/П	78861	78880	GTGGCTGGAACATCTCCGGT	31	1811
1338008	Н/П	Н/П	89951	89970	AGTCGGTCACCAGAAAGGCA	11	1812
1338026	Н/П	Н/П	49770	49789	GGACAAGCCTCCCACAGACC	58	1813
1338048	Н/П	Н/П	82334	82353	GGTGTCACAATCCTGCAGCC	33	1814
1338055	Н/П	Н/П	31244	31263	TGCTGCCTCCAGTCACTTCA	27	1815
1338076	Н/П	Н/П	92954	92973	ACAGCCCCCCCATCATCTCA	28	1816
1338091	Н/П	Н/П	18294	18313	ATTTGATCAACCACAGCCAC	39	1817
1338146	Н/П	Н/П	23046	23065	GTCCCCGACTCCTCCTCGA	30	1818
1338151	Н/П	Н/П	17808	17827	TCTGGTAGAATATTCCATTC	8	1819
1338209	Н/П	Н/П	56664	56683	GCTATCTAACCCACAGCCCC	23	1820
1338233	Н/П	Н/П	76874	76893	GGTAGGGCCCTCACTGCTGC	13	1821

1338281	H/П	H/П	22460	22479	ACTTATGCAATCCCAGGCTC	23	1822
1338289	H/П	H/П	87461	87480	GGCCGACACATCCGTGGGAC	28	1823
1338299	H/П	H/П	35154	35173	GGCTGCACTAACCCAGGACA	26	1824
1338322	H/П	H/П	68541	68560	CACCCCAGACGATCCACCCC	48	1825
1338376	1998	2017	73011	73030	AAGGCCCTCTTCTCCGCTT	19	1826
1338413	H/П	H/П	48390	48409	CCTTGACCTCCTCCTGGCAC	59	1827
1338437	4617	4636	94996	95015	GCTGAGAAGATCCTCTCTCT	13	1828
1338446	H/П	H/П	86379	86398	CACACAGAACCACCAGGTCC	31	1829
1338470	H/П	H/П	91739	91758	TGACTCCTCCACCCAGACCC	49	1830
1338480	H/П	H/П	45928	45947	GGGCCAGCTATTCTGAGCCT	55	1831
1338624	3275	3294	88220	88239	CCCGTGTGTCCTCACAGTCC	10	1832
1338648	H/П	H/П	27349	27368	CCCTCGGTCCAGAATGGCCT	28	1833
1338701	H/П	H/П	33280	33299	CGACTGAGATTCTAACGCGA	30	1834
1338723	H/П	H/П	29931	29950	GTTTTGGGCCAGGATGGCCT	26	1835
1338739	4350	4369	94729	94748	CCCGGCTTCCCCGGGCCCTT	21	1836
1338752	H/П	H/П	84684	84703	AACAAGAACCACGACAGGGC	45	1837
1338810	H/П	H/П	26731	26750	TCCCAATGAAATACATGACA	42	1838
1338834	H/П	H/П	37039	37058	CCCTTCAACCCTCCTGTGGA	50	1839
1338912	H/П	H/П	91266	91285	GCCGAGCCCAGGAAATGCCT	12	1840
1339008	H/П	H/П	69033	69052	GAGTGTCCCAGAAAGTGAC	27	1841
1339042	H/П	H/П	44039	44058	CAGTTGTCCCAGACTGGCCA	27	1842
1339049	H/П	H/П	19951	19970	GTCAGCATCCTGATTTCCCT	12	1843
1339050	H/П	H/П	17143	17162	ACAAGCTCCCTCATTGAATA	37	1844
1339069	H/П	H/П	67264	67283	AGGGACTTGCCAAGCAGTCC	59	1845
			67385	67404			
1339074	H/П	H/П	75843	75862	TGGGCTCTTACCCACATACT	15	1846
1339100	H/П	H/П	71469	71488	GAGTTTGACCCCTAGGTC	18	1847
1339127	H/П	H/П	55985	56004	TGTGGACTCACCAAGTTGATC	15	1848
1339143	H/П	H/П	77981	78000	CGCAGACCCACCTGCCACCA	28	1849
1339174	H/П	H/П	20792	20811	GCCAGAGGCTCTACTCCCGG	45	1850
1339218	H/П	H/П	70327	70346	CCAACCCACATCACAGTGTC	53	1851
1339248	H/П	H/П	85682	85701	CCGAAATTCCAAATCCTCCT	30	1852
1339260	H/П	H/П	21809	21828	CGGCCACTCCCTTCCCAGGT	33	1853
1339307	H/П	H/П	47184	47203	GCAGAAGAATCTACTTCCTG	24	1854
1339326	H/П	H/П	42671	42690	AGAACCTGCACCCGAAGCCG	39	1855
1339348	H/П	H/П	32414	32433	AATTTCCCATCTTCAAGGCC	54	1856
1339349	H/П	H/П	34341	34360	GTAGAAGCCTCAACTAGTTT	53	1857
1339379	H/П	H/П	59644	59663	TCACACCCTTCACTTTGTCC	28	1858
1339416	H/П	H/П	65508	65527	CCAACCCCTCCACTTCCGAT	10	1859
1339418	H/П	H/П	18825	18844	CTGTATACTTCATTTCCAAC	14	1860
1339439	H/П	H/П	63552	63571	GGATGAGTCCTCATTTGCAA	19	1861

1339475	Н/П	Н/П	24115	24134	ACGGACCCTCCTCCATGCCC	17	1862
1339528	Н/П	Н/П	83278	83297	ATCTGTCCACATGGACCCC	26	1863
1339591	Н/П	Н/П	27994	28013	CGAGCCCCACAGCCATGGC	23	1864
1339600	2643	2662	80470	80489	ACAGAGCCCTCCATGTAGTA	42	1865
1339625	Н/П	Н/П	39479	39498	GTCTGATTCATCCTCATTTT	22	1866
1339641	Н/П	Н/П	57684	57703	GTTTCCCTATTTACTGAGCC	15	1867
1339668	Н/П	Н/П	93391	93410	GCCTTCATCTACACCTGCAC	22	1868

Таблица 25

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	18	283
1337294	3274	3293	88219	88238	CCGTGTGTCTCCTCACAGTCCT	12	1869
1337303	Н/П	Н/П	93390	93409	CCTTCATCTACACCTGCACA	27	1870
1337343	Н/П	Н/П	31240	31259	GCCTCCAGTCACTTCACCTC	25	1871
1337350	Н/П	Н/П	18293	18312	TTTGATCAACCACAGCCACA	52	1872
1337357	4616	4635	94995	95014	CTGAGAAGATCCTCTCTCTC	21	1873
1337401	Н/П	Н/П	80378	80397	CCCACCCTGCTTCAAGGCCT	42	1874
1337416	Н/П	Н/П	55175	55194	TGGACATCCATCTATCATCC	18	1875
1337424	Н/П	Н/П	67277 67398	67296 67417	GCTGAGAGGACTCAGGGACT	36	1876
1337491	Н/П	Н/П	63399	63418	CCTCACTCCCCGCCCTTGCCT	25	1877
1337496	Н/П	Н/П	37702	37721	GGATCTGTCTCTATTTCTTC	30	1878
1337527	Н/П	Н/П	83270	83289	CACATGGACCCCAGCACCAT	98	1879
1337552	Н/П	Н/П	26730	26749	CCCAATGAAATACATGACAC	59	1880
1337563	Н/П	Н/П	92953	92972	CAGCCCCCCCATCATCTCAC	33	1881
1337590	Н/П	Н/П	89933	89952	CAGTTGCTCCTTCCTTGCCA	20	1882
1337633	Н/П	Н/П	35153	35172	GCTGCACTAACCCAGGACAA	30	1883
1337691	Н/П	Н/П	18770	18789	TGCCCTGTACCCCATGGGCC	93	1884
1337717	Н/П	Н/П	45876	45895	AAAGGGCACACACATGTCTC	38	1885
1337734	Н/П	Н/П	68022	68041	TGACAGTTCATCCAGATGA	49	1886
1337761	Н/П	Н/П	61134	61153	CCAGATGCTATCCTCATGGA	15	1887
1337826	Н/П	Н/П	19945	19964	ATCCTGATTTCCCTCATTGT	27	1888
1337863	Н/П	Н/П	37024	37043	GTGGAGTGCCCCAGAACGGC	31	1889
1337895	Н/П	Н/П	58494	58513	CCCACGGAACCCCTCTCAGC	53	1890
1337911	Н/П	Н/П	57683	57702	TTTCCCTATTTACTGAGCCT	22	1891
1337930	Н/П	Н/П	78860	78879	TGGCTGGAACATCTCCGGTT	42	1892
1338025	Н/П	Н/П	21808	21827	GGCCACTCCCTTCCCAGGTG	47	1893

1338070	H/П	H/П	32413	32432	ATTTCCCATCTTCAAGGCCC	41	1894
1338083	1868	1887	72881	72900	TCTTGTTGTCCTCCCGCTTC	31	1895
1338113	H/П	H/П	85672	85691	AAATCCTCCTGATAATCCTC	59	1896
1338117	H/П	H/П	24087	24106	AGGTGATGCCCCACAAGACA	38	1897
1338173	H/П	H/П	68537	68556	CCAGACGATCCACCCAGAT	54	1898
1338260	H/П	H/П	17802	17821	AGAATATTCCATTCCCCGCA	23	1899
1338329	H/П	H/П	29910	29929	CCCACTGCAACATCTTTCCC	47	1900
1338344	H/П	H/П	30788	30807	GTGAATCACCATAACCAGAC	19	1901
1338361	H/П	H/П	41166	41185	GAGCTCCTCAGCATGGGCCC	66	1902
			50777	50796			
1338363	H/П	H/П	91738	91757	GACTCCTCCACCCAGACCCT	54	1903
1338416	H/П	H/П	47179	47198	AGAATCTACTTCCTGTGTCC	20	1904
1338458	3872	3891	94251	94270	GAGTGTGCCATCCCCAGGGT	12	1905
1338511	H/П	H/П	70316	70335	CACAGTGTCCCCACGGGCA	28	1906
1338587	H/П	H/П	34077	34096	GTGAGCTGAAATATCATGCC	51	1907
1338590	H/П	H/П	56663	56682	CTATCTAACCCACAGCCCCC	52	1908
1338595	H/П	H/П	91139	91158	GACGCAGGCATCCCACTCAT	34	1909
1338644	H/П	H/П	55890	55909	CCCTGGCCCTCTAGCACCA	24	1910
1338737	H/П	H/П	17140	17159	AGCTCCCTCATTGAATAATT	43	1911
1338754	H/П	H/П	62165	62184	CCGGCTGTCCACCTTGACCC	30	1912
1338767	H/П	H/П	24939	24958	TTCCCACGACATCTTTTGCA	43	1913
1338796	H/П	H/П	40925	40944	CCATTGGGCACTTTTACTCA	50	1914
1338801	H/П	H/П	48375	48394	GGCACCCAGAAACAAGAGC	38	1915
1338809	H/П	H/П	69019	69038	GTGCACCGACACATTCTGGA	18	1916
1338837	4344	4363	94723	94742	TTCCCCGGGCCCTTTGCTGC	26	1917
1338848	H/П	H/П	82333	82352	GTGTCACAATCCTGCAGCCA	39	1918
1338857	H/П	H/П	49769	49788	GACAAGCCTCCCACAGACCA	50	1919
1338892	H/П	H/П	23044	23063	TCCCCGACTCCTCCTCGAAC	64	1920
1338929	H/П	H/П	77801	77820	CCTCGGCCAATCTGAACCT	58	1921
1338932*	360	379	52129	52148	TTGAGCCGCTCCTTGAAGGT	3	1922
1338980	H/П	H/П	40380	40399	CCTGCCCTACTCATCTCAGC	33	1923
1339014	H/П	H/П	84626	84645	TCAGGACCTTCCAGAGATTT	48	1924
1339144	H/П	H/П	19317	19336	CCTGTCCCATCCTATAGACA	47	1925
1339219	H/П	H/П	74567	74586	AGGAGCTTCAATCTATGCCT	25	1926
1339220	H/П	H/П	22432	22451	AGGGATGATTCTAGAAGGCC	48	1927
1339243	H/П	H/П	59608	59627	CCATTTCAATTTCCAGGCTTA	24	1928
1339272	H/П	H/П	39473	39492	TTCATCCTCATTTCCCCCGC	42	1929
1339290	H/П	H/П	42660	42679	CCGAAGCCGTCACCTCCCTC	39	1930
1339334	H/П	H/П	76820	76839	GGGCTCACCCCTCACCTGGT	46	1931
1339341	H/П	H/П	48938	48957	GGCCAACCATCCCCACCAA	83	1932
1339353	H/П	H/П	86362	86381	TCCCCAAGCACCACATGACC	47	1933

1339362	Н/П	Н/П	27337	27356	AATGGCCTCACCTTGAGATC	25	1934
1339371	Н/П	Н/П	20738	20757	TGCTCGCTCACAGCCTGCCA	23	1935
1339391	Н/П	Н/П	27910	27929	CCAGGTGGTTCCTCCTGCCA	35	1936
1339408	Н/П	Н/П	87383	87402	AGGCTTCTCCATGTGAAGCT	39	1937
1339419	Н/П	Н/П	45275	45294	ATTTGACCTACATCTTAGCT	77	1938
1339424	Н/П	Н/П	75841	75860	GGCTCTTACCCACATACTTG	34	1939
1339486	Н/П	Н/П	65507	65526	CAACCCCTCCACTTCCGATT	32	1940
1339517	Н/П	Н/П	53757	53776	GACATGACTCAGGACAGGCC	8	1941
1339554	Н/П	Н/П	71468	71487	AGTTTGACCCCTAGGTCC	36	1942
1339598	Н/П	Н/П	33277	33296	CTGAGATTCTAACGCGAGCC	32	1943
1339632	Н/П	Н/П	31804	31823	CCTGAGGCCACACGCAGACA	51	1944
1339662	Н/П	Н/П	44003	44022	AAGGTGGTTGCAACCTGCAC	46	1945

Таблица 26

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Измеренное с помощью набора примеров зондов KTS59496 для клетки куриного KCT11							
Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	26	283
1337240	Н/П	Н/П	53715	53734	TGCTGATGTCCCCTGGGACC	29	1946
1337309	Н/П	Н/П	83188	83207	GTCCCTGTCACACAAGTGCC	36	1947
1337312	Н/П	Н/П	27908	27927	AGGTGGTTCCTCCTGCCAGA	34	1948
1337336	Н/П	Н/П	57563	57582	GAGTTTGTCCCCAGTGCTCA	31	1949
1337374	Н/П	Н/П	55823	55842	GGGCCTCCTACTCACCACC	24	1950
1337382	Н/П	Н/П	37628	37647	GCCTAGGACCCCCTGACAGC	68	1951
1337402	Н/П	Н/П	89929	89948	TGCTCCTTCCTTGCCAAGCT	31	1952
1337407	Н/П	Н/П	40378	40397	TGCCCTACTCATCTCAGCGC	41	1953
1337458	Н/П	Н/П	27328	27347	ACCTTGAGATCCTCAACTAA	51	1954
1337459	Н/П	Н/П	63383	63402	GCCTGGTTATGAAATGCGCA	19	1955
1337503	Н/П	Н/П	33276	33295	TGAGATTCTAACGCGAGCCG	60	1956
1337508	Н/П	Н/П	93368	93387	CCTGCAGATTCACCTCTGTA	43	1957
1337585	Н/П	Н/П	29904	29923	GCAACATCTTCCCTCACTC	52	1958
1337601	Н/П	Н/П	45839	45858	TGTTTTGACACCCTTGGGCC	43	1959
1337609	Н/П	Н/П	48919	48938	ACCTCAGGCTCCTGTACCCT	39	1960
1337692	Н/П	Н/П	61133	61152	CAGATGCTATCCTCATGGAT	36	1961
1337774	Н/П	Н/П	18746	18765	CTGGAGAGGACCCACAGCCA	40	1962
1337832	Н/П	Н/П	24050	24069	GCCCTGGTCACCGACAGCCT	21	1963
1337834	Н/П	Н/П	82315	82334	CACGCAGGTCCCAGCAGCTC	45	1964
1337841	Н/П	Н/П	68018	68037	AGTTCACTCCAGATGATCCA	24	1965
1337869	Н/П	Н/П	41154	41173	ATGGGCCCCCTGCCAGTGC	27	1966

			50765	50784			
1337885	H/Π	H/Π	33884	33903	ACGGAGTCCCAGGAAAACAA	52	1967
1337906	H/Π	H/Π	69018	69037	TGCACCGACACATTCTGGAA	38	1968
1337920	H/Π	H/Π	58493	58512	CCACGGAACCCCTCTCAGCA	48	1969
1337960	H/Π	H/Π	68532	68551	CGATCCACCCAGATGGTCC	28	1970
1337973	H/Π	H/Π	17130	17149	TTGAATAATTAATCAAGGAC	61	1971
1338047	H/Π	H/Π	56621	56640	CCTCATCCATAAACAGGCAG	35	1972
1338096	H/Π	H/Π	36883	36902	TCACCGCGCCATGACTGCAC	13	1973
1338106	H/Π	H/Π	79652	79671	AAGGAGAGTCCCCCTTTTA	100	1974
1338203	H/Π	H/Π	91136	91155	GCAGGCATCCCACTCATGAA	42	1975
1338219	H/Π	H/Π	92949	92968	CCCCCATCATCTCACAGTC	55	1976
1338255	H/Π	H/Π	49707	49726	AGAGTGCCCCATCATGCCCT	32	1977
1338337	H/Π	H/Π	35150	35169	GCACTAACCCAGGACAACAA	25	1978
1338354	H/Π	H/Π	86360	86379	CCCAAGCACCACATGACCCA	64	1979
1338370	H/Π	H/Π	19942	19961	CTGATTTCCTCATTGTTGC	39	1980
1338373	H/Π	H/Π	74566	74585	GGAGCTTCAATCTATGCCTC	30	1981
1338389	H/Π	H/Π	59489	59508	TTCCCGGTCTCTACAGGTC	28	1982
1338408	H/Π	H/Π	30787	30806	TGAATCACCATAACCAGACC	29	1983
1338417	H/Π	H/Π	23043	23062	CCCCGACTCCTCCTCGAACC	39	1984
1338448	H/Π	H/Π	45274	45293	TTTGACCTACATCTTAGCTG	47	1985
1338534	H/Π	H/Π	91731	91750	CCACCCAGACCCTCCGACCT	57	1986
1338545	H/Π	H/Π	84618	84637	TTCCAGAGATTTCCTCCTGC	56	1987
1338558	H/Π	H/Π	42658	42677	GAAGCCGTCACCTCCCTCCC	46	1988
1338565	H/Π	H/Π	70315	70334	ACAGTGTCCCCACGGGCAT	41	1989
1338614	H/Π	H/Π	22422	22441	CTAGAAGGCCCTCAGCACAC	45	1990
1338665	H/Π	H/Π	31794	31813	CACGCAGACACCAAGGGCAC	27	1991
1338778	H/Π	H/Π	62164	62183	CGGCTGTCCACCTTGACCCT	24	1992
1338783	H/Π	H/Π	19316	19335	CTGTCCCATCCTATAGACAC	34	1993
1338791	H/Π	H/Π	47167	47186	CTGTGTCCATTCTCATCCAC	67	1994
1338794	H/Π	H/Π	43884	43903	CCTTCACTGACTATGTGCCT	45	1995
1338807	H/Π	H/Π	18267	18286	ATCGAGTCATCTGGGAGCCC	26	1996
1338841	H/Π	H/Π	87216	87235	GCACGGAACATGCTTAGGGC	7	1997
1338842	H/Π	H/Π	67275	67294	TGAGAGGACTCAGGGACTTG	38	1998
			67396	67415			
1338859	H/Π	H/Π	48252	48271	CCCACCTGCACAGATGGCAC	53	1999
1338891	3870	3889	94249	94268	GTGTGCCATCCCCAGGGTCA	25	2000
1338902	H/Π	H/Π	65501	65520	CTCCACTTCCGATTCTGTCC	38	2001
1338904	4614	4633	94993	95012	GAGAAGATCCTCTCTCTCCA	23	2002
1338926	H/Π	H/Π	26729	26748	CCAATGAAATACATGACACA	62	2003
1338975	H/Π	H/Π	32404	32423	CTTCAAGGCCCTCCACTTAA	46	2004
1338979	H/Π	H/Π	72850	72869	GCACACGCCATACCTGGGCA	42	2005

1338981	Н/П	Н/П	76819	76838	GGCTCACCCCTCACCTGGTC	60	2006
1339101	Н/П	Н/П	71458	71477	CCCTAGGTCCCTTCTCGGAT	38	2007
1339153	Н/П	Н/П	31239	31258	CCTCCAGTCACTTCACCTCT	57	2008
1339231	Н/П	Н/П	40922	40941	TTGGGCACTTTTACTCAAAA	35	2009
1339238	Н/П	Н/П	39472	39491	TCATCCTCATTTCCCCCGCA	32	2010
1339287	Н/П	Н/П	52004	52023	CCTGACTGACTTCTTCCAAC	58	2011
1339310	Н/П	Н/П	75840	75859	GCTCTTACCCACATACTTGT	34	2012
1339316	Н/П	Н/П	24938	24957	TCCCACGACATCTTTTGCA	37	2013
1339327	Н/П	Н/П	78802	78821	TCAGAAGCACCCAGAAGCCG	82	2014
1339382	Н/П	Н/П	17773	17792	GTTTTAAGACCCCTTTT	70	2015
1339389	Н/П	Н/П	77775	77794	TGGATCAGACACCCATGCCG	77	2016
1339483	Н/П	Н/П	21698	21717	GGACGAAGCTTCCTCTTGCC	49	2017
1339513	Н/П	Н/П	55174	55193	GGACATCCATCTATCATCCA	23	2018
1339581	3271	3290	88216	88235	TGTGTCCTCACAGTCCTCCA	19	2019
1339596	Н/П	Н/П	85663	85682	TGATAATCCTCTCCTCCCC	54	2020
1339646	4343	4362	94722	94741	TCCCCGGGCCCTTTGCTGCT	40	2021
1339650	Н/П	Н/П	20703	20722	ACCCGCTTCCTCACAGAGC	55	2022

Таблица 27

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Измеренное с помощью набора праймеров зондов KTB59476 для целевого KCNT1							
Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	16	283
1337216	Н/П	Н/П	67267	67286	CTCAGGGACTTGCCAAGCAG	57	2023
			67388	67407			
1337218	Н/П	Н/П	18722	18741	CTAGCTAGCACACAGCCA	61	2024
1337231	Н/П	Н/П	91728	91747	CCCAGACCTCCGACCTTTA	50	2025
1337235	Н/П	Н/П	87155	87174	GGGCTGCCCCGATTCCTCCT	23	2026
1337236	Н/П	Н/П	27907	27926	GGTGGTTCCTCCTGCCAGAC	37	2027
1337238	Н/П	Н/П	67994	68013	GTATGGTCCACCTAAATGGT	40	2028
1337249	4581	4600	94960	94979	GGAGGCTGAATTGTGCTTCA	38	2029
1337308	Н/П	Н/П	35144	35163	ACCCAGGACAACAAACAAGC	41	2030
1337321	Н/П	Н/П	74565	74584	GAGCTTCAATCTATGCCTCA	54	2031
1337352	Н/П	Н/П	49632	49651	ACGCCTCTCCTCTGTGTGCC	45	2032
1337369	Н/П	Н/П	40377	40396	GCCCTACTCATCTCAGCGCG	43	2033
1337379	Н/П	Н/П	88001	88020	CCTCTGGAAAGAATGTGCCT	23	2034
1337490	Н/П	Н/П	78747	78766	GGTCCGAGCATCAGAATCAA	42	2035
1337566	Н/П	Н/П	61131	61150	GATGCTATCCTCATGGATGC	13	2036
1337579	Н/П	Н/П	22415	22434	GCCCTCAGCACACCGAGTCA	46	2037

1337666	H/П	H/П	89853	89872	GGCGGGATCATCCTCTGCCA	57	2038
1337716	H/П	H/П	53654	53673	AGAGTAGGTCCCAGCAGCCG	36	2039
1337755	H/П	H/П	47166	47185	TGTGTCCATTCTCATCCACT	37	2040
1337765	3857	3876	94236	94255	AGGGTCACGCTAGTGCCACC	27	2041
1337868	H/П	H/П	18251	18270	GCCCCAGGCACCATTAGGCG	34	2042
1337872	H/П	H/П	69017	69036	GCACCGACACATTCTGGAAG	34	2043
1337876	H/П	H/П	45273	45292	TTGACCTACATCTTAGCTGA	48	2044
1337912	H/П	H/П	48167	48186	GCCAGAGACATTAATGAAGC	38	2045
1337948	H/П	H/П	48887	48906	ACCAGAGCCATCAGCAGGTC	46	2046
1337949	4342	4361	94721	94740	CCCCGGGCCCCCTTGCTGCTT	36	2047
1337983	H/П	H/П	33252	33271	GAAAGACCCATCCCCAGAGA	79	2048
1337995	H/П	H/П	43860	43879	TGGACCAGCTCCTCCTCAAA	43	2049
1338011	H/П	H/П	82160	82179	GTGCTGTCCCAGCTTGAGCA	56	2050
1338013	H/П	H/П	65493	65512	CCGATTCTGTCTCCAGGGC	10	2051
1338052	H/П	H/П	16942	16961	TCTGGAAGACTCCGCAGCTC	27	2052
1338081	H/П	H/П	23040	23059	CGACTCCTCCTCGAACCTTC	31	2053
1338093	H/П	H/П	71422	71441	TCTGCCGTCCCCTCCAGCAC	27	2054
1338128	H/П	H/П	83187	83206	TCCCTGTACACAACCTGCCA	37	2055
1338170	H/П	H/П	19314	19333	GTCCCATCCTATAGACACCA	20	2056
1338184	H/П	H/П	24937	24956	CCCACGACATCTTTTGAGC	21	2057
1338187	H/П	H/П	92948	92967	CCCCATCATCTCACAGTCT	30	2058
1338191	H/П	H/П	40884	40903	CCTGACCCCACTGAAGC	61	2059
1338194	H/П	H/П	76797	76816	CCCAGGACCCCCCATGGTC	65	2060
1338214	H/П	H/П	50742	50761	GCGAGGGCCACAACACAGTA	59	2061
1338216	H/П	H/П	45838	45857	GTTTGTGACACCTTGGGCCT	55	2062
1338244	H/П	H/П	57534	57553	GGTCCCCTACTTACTAAGCC	59	2063
1338277	H/П	H/П	33859	33878	AGGATGCATTCCATCCAGAT	33	2064
1338330	H/П	H/П	93366	93385	TGCAGATTCACCTCTGTATT	31	2065
1338406	H/П	H/П	24041	24060	ACCGACAGCCTCTGTGGCCC	34	2066
1338423	H/П	H/П	26721	26740	ATACATGACACACCTGGTGA	50	2067
1338469	H/П	H/П	17767	17786	AGACCCCTTTTACAAATC	58	2068
1338482	H/П	H/П	52001	52020	GACTGACTTCTTCCAACCTT	90	2069
1338484	H/П	H/П	91133	91152	GGCATCCCACTCATGAAGGC	21	2070
1338529	H/П	H/П	72827	72846	GCACCGGCAACTCAGGTAC	73	2071
1338596	H/П	H/П	42630	42649	GTCTCAGCCCTGCTTAGGGC	26	2072
1338720	H/П	H/П	63303	63322	ACCCACCCACATGGTGGT	69	2073
1338768	H/П	H/П	37580	37599	CCCAAACACACACAGAAGC	64	2074
1338829	H/П	H/П	56516	56535	ACAGGTCTTAATCTCTGGAC	25	2075
1338880	H/П	H/П	32401	32420	CAAGGCCCTCCACTTAATCA	55	2076
1338930	H/П	H/П	77774	77793	GGATCAGACACCCATGCCGG	34	2077
1338933	H/П	H/П	75839	75858	CTCTTACCCACATACTTGTC	50	2078

1338991	Н/П	Н/П	36776	36795	GCGGCTCGCTCACATTCCCT	16	2079
1338995	Н/П	Н/П	21697	21716	GACGAAGCTTCCTCTTGCTT	29	2080
1339025	Н/П	Н/П	30782	30801	CACCATAACCAGACCCGGCA	28	2081
1339032	Н/П	Н/П	85537	85556	GCAATGGACCCACTGAGTTT	55	2082
1339116	Н/П	Н/П	68493	68512	GGATGGCCCACCCAGACAA	28	2083
1339146	Н/П	Н/П	84616	84635	CCAGAGATTTCTCCTGCTT	41	2084
1339254	Н/П	Н/П	59438	59457	GCACAGTGTCTTCCAGGGCC	19	2085
1339259	Н/П	Н/П	29902	29921	AACATCTTTCCCTCACTCGC	38	2086
1339276	Н/П	Н/П	31238	31257	CTCCAGTCACTTCACCTCTT	66	2087
1339313	Н/П	Н/П	31775	31794	CGTGCAACATTTTCAAGCCT	27	2088
1339315	Н/П	Н/П	55799	55818	GCTAACCCCCACATCAGAGC	13	2089
1339337	Н/П	Н/П	20702	20721	CCCGCTTCCCTCACAGAGCC	34	2090
1339384	Н/П	Н/П	79649	79668	GAGAGTCCCCCTTTTATAGGA	54	2091
1339435	Н/П	Н/П	86354	86373	CACCACATGACCCACAGGCA	35	2092
1339438	Н/П	Н/П	70303	70322	ACGGGCATCCTTGTGTGCCC	75	2093
1339441	Н/П	Н/П	58492	58511	CACGGAACCCCTCTCAGCAC	55	2094
1339442	Н/П	Н/П	27326	27345	CTTGAGATCCTCAACTAATC	65	2095
1339493	Н/П	Н/П	62162	62181	GCTGTCCACCTTGACCCTTC	17	2096
1339536	Н/П	Н/П	19931	19950	CATTGTTGCCCACCCATTCC	64	2097
1339539	Н/П	Н/П	54967	54986	ACCATCTGCTCATCATCCAT	37	2098
1339631	Н/П	Н/П	39470	39489	ATCCTCATTTCCCCCGCAGC	61	2099

Таблица 28

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	19	283
1337230	Н/П	Н/П	54962	54981	CTGCTCATCATCCATCCACT	20	2100
1337282	3855	3874	94234	94253	GGTCACGCTAGTGCCACCGT	16	2101
1337399	4575	4594	94954	94973	TGAATTGTGCTTCACAAGTC	16	2102
1337419	Н/П	Н/П	83141	83160	CCAGGACTGTTCACTGCTCT	53	2103
1337435	Н/П	Н/П	31774	31793	GTGCAACATTTTCAAGCCTC	31	2104
1337450	Н/П	Н/П	17765	17784	ACCCCTTTTTACAAATCTT	67	2105
1337456	Н/П	Н/П	78743	78762	CGAGCATCAGAATCAATAAC	32	2106
1337477	Н/П	Н/П	23912	23931	CGGGAGCCACAGTCTCCACA	32	2107
1337498	Н/П	Н/П	48849	48868	GATGTTTCTTCCCTCTGACC	62	2108
1337525	Н/П	Н/П	58491	58510	ACGGAACCCCTCTCAGCACA	43	2109
1337532	Н/П	Н/П	79502	79521	AGGAGCCTCACTTGTTGTCC	48	2110
1337569	Н/П	Н/П	33858	33877	GGATGCATTCCATCCAGATA	55	2111

1337623	H/П	H/П	23035	23054	CCTCCTCGAACCTTCACGGC	35	2112
1337628	H/П	H/П	27855	27874	TTTTCCGGCATTTCTGCTTT	41	2113
1337637	H/П	H/П	86322	86341	GCCTTTTCTAAGAAAACCTCC	13	2114
1337645	H/П	H/П	62155	62174	ACCTTGACCCTTCCCTGCAC	49	2115
1337656	H/П	H/П	27323	27342	GAGATCCTCAACTAATCACA	42	2116
1337660	H/П	H/П	18250	18269	CCCCAGGCACCATTAGGCGG	17	2117
1337672	H/П	H/П	75838	75857	TCTTACCCACATACTTGTCC	59	2118
1337675	H/П	H/П	21695	21714	CGAAGCTTCCTCTTGCCTGC	48	2119
1337736	H/П	H/П	91724	91743	GACCCTCCGACCTTTACTCC	38	2120
1337782	H/П	H/П	22319	22338	GCAGGGCTGTTCTTAGAGAC	49	2121
1337799	H/П	H/П	70294	70313	CTTGTGTGCCCTCCACCAGC	61	2122
1337810	H/П	H/П	35080	35099	GGCAGGTCAGCATCACAGAC	47	2123
1337822	H/П	H/П	32400	32419	AAGGCCCTCCACTTAATCAT	43	2124
1337828	H/П	H/П	84414	84433	GAGGAGAGATCACACAGGCT	19	2125
1337847	H/П	H/П	24885	24904	CTGAATTGCACCCCCAGATT	34	2126
1337870	H/П	H/П	63256	63275	GAGGCGAGCTTTACACTTTT	7	2127
1337883	H/П	H/П	61120	61139	CATGGATGCCCCAATCTGCC	21	2128
1337901	H/П	H/П	40883	40902	CTGACCCCACTGAAGCC	50	2129
1337926	H/П	H/П	89852	89871	GCGGGATCATCCTCTGCCAG	33	2130
1337939	H/П	H/П	42514	42533	GGGCCATCCCCACTTGACTT	49	2131
1337941	H/П	H/П	82116	82135	GTCAGCCAGATATCAAGGCA	35	2132
1337944	H/П	H/П	51997	52016	GACTTCTTCCAACCTTTCCAA	38	2133
1337987	H/П	H/П	20637	20656	GCTGAGCCCCACATTGCAC	47	2134
1338032	H/П	H/П	48166	48185	CCAGAGACATTAATGAAGCC	52	2135
1338126	H/П	H/П	71273	71292	CCAGACGCACCATCACCCAA	36	2136
1338166	4341	4360	94720	94739	CCCGGGCCCTTTGCTGCTTC	30	2137
1338174	H/П	H/П	26605	26624	TCTGACAGTCATATTTAACC	42	2138
1338227	H/П	H/П	40376	40395	CCCTACTCATCTCAGCGCGA	40	2139
1338247	H/П	H/П	29901	29920	ACATCTTCCCTCACTCGCC	35	2140
1338262	H/П	H/П	53642	53661	AGCAGCCGCCACTTCTCGAA	35	2141
1338404	H/П	H/П	33203	33222	GAGTGTGGAAAATCTAGTTT	34	2142
1338405	H/П	H/П	76773	76792	CTCGGCATAACACATGGCCC	39	2143
1338441	H/П	H/П	74546	74565	AGTTTCCCCCTCCATACAAC	38	2144
1338457	H/П	H/П	49556	49575	CCGCCGTCTTCTCTCTGAA	56	2145
1338509	H/П	H/П	50599	50618	TAAGCACCAGCCTAACCCCT	43	2146
1338531	H/П	H/П	19930	19949	ATTGTTGCCCACCCATTCCA	60	2147
1338594	H/П	H/П	91102	91121	GGTCCGAGCACCACAGTGCC	43	2148
1338598	H/П	H/П	36772	36791	CTCGCTCACATTCCCTGGGA	33	2149
1338600	H/П	H/П	92916	92935	CAGGGTAGCCCTGCCAAGCA	35	2150
1338605	H/П	H/П	16882	16901	AGATGCTTCCCCCTGCCCCG	31	2151
1338617	H/П	H/П	56498	56517	ACCAGGCACCCAGTTGCCC	35	2152

1338630	Н/П	Н/П	65410	65429	GGATACTTCCAGGAGACCCA	9	2153
1338633	Н/П	Н/П	59373	59392	CCCCGGCTTACAATCATGTT	70	2154
1338785	Н/П	Н/П	55798	55817	CTAACCCCCACATCAGAGCT	19	2155
1338919	Н/П	Н/П	43834	43853	CAGAGGGACCTCTCTCTTTT	53	2156
1339000	Н/П	Н/П	68995	69014	TCCAGGTAATAATATACTCT	13	2157
1339041	Н/П	Н/П	87983	88002	CTGGTTTCCTCCTGAGCACA	11	2158
1339062	Н/П	Н/П	68444	68463	CCCTGATGATCTACCCAGAGA	61	2159
1339064	Н/П	Н/П	31171	31190	AGACGCAGCCCACTCGGATA	48	2160
1339092	1126	1145	67047	67066	CTGCCGCTCCATCCAGAGGT	15	2161
1339123	Н/П	Н/П	30774	30793	CCAGACCCGGCAAAACACTC	32	2162
1339152	Н/П	Н/П	19239	19258	GAGCCAGGTCCCCTTCCTC	8	2163
			19285	19304			
1339185	Н/П	Н/П	37579	37598	CCAAACTCACACCAGAAGCC	53	2164
1339247	Н/П	Н/П	67992	68011	ATGGTCCACCTAAATGGTCC	15	2165
1339261	Н/П	Н/П	72769	72788	TCCTGCAAATCACCAGAGTC	36	2166
1339286	Н/П	Н/П	39468	39487	CCTCATTTCCCCCGCAGCAT	18	2167
1339304	Н/П	Н/П	85511	85530	GCTCCCGTAACAAATGACCG	39	2168
1339344	Н/П	Н/П	45813	45832	GCCCCCCCATAGCTTGCCA	53	2169
1339401	Н/П	Н/П	57485	57504	GGGTCCCTGTTTACTGATCC	8	2170
1339402	Н/П	Н/П	77771	77790	TCAGACACCCATGCCGGGCC	38	2171
1339409	Н/П	Н/П	87154	87173	GGCTGCCCGTATTCTTCCTG	9	2172
1339512	Н/П	Н/П	45197	45216	CCGAGAGCGCATCCCAGCTC	37	2173
1339514	Н/П	Н/П	93365	93384	GCAGATTCACCTCTGTATTC	20	2174
1339520	Н/П	Н/П	18696	18715	TCCAGCGGTCCACCTCCTAA	28	2175
1339532	Н/П	Н/П	47165	47184	GTGTCCATTCTCATCCACTC	14	2176

Таблица 29

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Измеренное с помощью набора праймеров-зондов KTS59476 для человеческого KCNT1							
Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	21	283
1081135	Н/П	Н/П	87153	87172	GCTGCCCGTATTCTTCCTGA	11	174
1337221	Н/П	Н/П	74540	74559	CCCCTCCATACAACAGGGAC	20	2177
1337286	Н/П	Н/П	43832	43851	GAGGGACCTCTCTCTTTTAA	31	2178
1337375	Н/П	Н/П	26604	26623	CTGACAGTCATATTTAACCA	18	2179
1337380	Н/П	Н/П	49350	49369	GCTTAGGAACCCACCTCCC	42	2180
1337432	Н/П	Н/П	82115	82134	TCAGCCAGATATCAAGGCAA	22	2181
1337433	Н/П	Н/П	50597	50616	AGCACCAGCCTAACCCCTGT	33	2182
1337481	Н/П	Н/П	87975	87994	CTCCTGAGCACAGATCGCCG	18	2183

1337541	H/П	H/П	84309	84328	GGAGAGACTCCTCTCACACA	29	2184
1337599	H/П	H/П	45703	45722	ACGGCGGCACACACTATAGC	57	2185
1337664	H/П	H/П	40882	40901	TGACCCCACTGAAGCCA	40	2186
1337706	H/П	H/П	27835	27854	CCAGCATATATTCAATCAAC	15	2187
1337715	H/П	H/П	27322	27341	AGATCCTCAACTAATCACAT	14	2188
1337721	H/П	H/П	48848	48867	ATGTTTCTTCCCTCTGACCT	39	2189
1337783	H/П	H/П	47164	47183	TGTCCATTCTCATCCACTCA	10	2190
1337802	H/П	H/П	76772	76791	TCGGCATAACACATGGCCCC	43	2191
1337892	H/П	H/П	37541	37560	TGTTCCCCCACCCTGAATCC	52	2192
1337918	H/П	H/П	91723	91742	ACCCTCCGACCTTTACTCCA	28	2193
1337940	3851	3870	94230	94249	ACGCTAGTGCCACCGTGTCC	8	2194
1337954	H/П	H/П	17764	17783	CCCCCTTTTACAAATCTTC	20	2195
1337968	H/П	H/П	75837	75856	CTTACCCACATACTTGTCCA	59	2196
1337972	H/П	H/П	68982	69001	ATACTCTTGTTACCTTGTCA	9	2197
1338045	H/П	H/П	36771	36790	TCGCTCACATTCCCTGGGAA	8	2198
1338058	H/П	H/П	42499	42518	GACTTGTGCCCATAGGAGC	38	2199
1338111	H/П	H/П	33073	33092	GACAATGATTCAAACATGGC	20	2200
1338157	H/П	H/П	57435	57454	GGTCAGTAAATGCTGGGTTT	46	2201
			57977	57996			
1338190	H/П	H/П	63255	63274	AGGCGAGCTTTACACTTTTA	5	2202
1338234	H/П	H/П	18233	18252	CGGATGGACACCACCTCCTG	34	2203
1338286	H/П	H/П	70290	70309	TGTGCCCTCCACCAGCAGGC	19	2204
1338306	H/П	H/П	72768	72787	CCTGCAAATCACCAGAGTCC	16	2205
1338309	H/П	H/П	22308	22327	CCTAGAGACATCCCCACCGC	41	2206
1338345	H/П	H/П	71272	71291	CAGACGCACCATACCCAAC	25	2207
1338346	H/П	H/П	21649	21668	CTTCCTGGCACCTCTCATGT	58	2208
1338385	H/П	H/П	78741	78760	AGCATCAGAATCAATAACGA	29	2209
1338386	H/П	H/П	45196	45215	CGAGAGCGCATCCCAGCTCC	28	2210
1338510	H/П	H/П	53583	53602	AGCAAGTTCCCACCCACCCT	11	2211
1338526	H/П	H/П	86315	86334	CTAAGAAAACCTCCCTTGCCA	41	2212
1338570	H/П	H/П	19226	19245	TTCCCTCTCATCCTATAGAC	27	2213
			19272	19291			
1338597	H/П	H/П	66872	66891	GGGCCTTTCCCACATGGAAA	20	2214
1338620	H/П	H/П	19929	19948	TTGTTGCCCACCCATTCCAG	26	2215
1338652	H/П	H/П	55797	55816	TAACCCCCACATCAGAGCTC	12	2216
1338669	4574	4593	94953	94972	GAATTGTGCTTACAAAGTCA	17	2217
1338693	4334	4353	94713	94732	CCTTTGCTGCTTCTAACTTC	12	2218
1338715	H/П	H/П	93364	93383	CAGATTACCTCTGTATTCC	16	2219
1338770	H/П	H/П	39360	39379	TGCTGTGTCCCACCCTGAGC	23	2220
1338821	H/П	H/П	51951	51970	AGCAGGACCACTCCCTCCAC	49	2221

1338850	Н/П	Н/П	89851	89870	CGGGATCATCCTCTGCCAGC	12	2222
1338875	Н/П	Н/П	92886	92905	GAGGCCACCATCCCAGCAGT	46	2223
1338925	Н/П	Н/П	58477	58496	AGCACAGGCATCTACTGACC	11	2224
1338947	Н/П	Н/П	33857	33876	GATGCATTCCATCCAGATAT	23	2225
1338994	Н/П	Н/П	54492	54511	GGGATGTGAAACCAGAAGCC	5	2226
1339068	Н/П	Н/П	62100	62119	ACTGGAGACCCACCATCTCC	14	2227
1339071	Н/П	Н/П	35078	35097	CAGGTCAGCATCACAGACCT	47	2228
1339122	Н/П	Н/П	20636	20655	CTGAGCCCCCACATTGCACC	42	2229
1339132	Н/П	Н/П	65402	65421	CCAGGAGACCCAGCCGGCGC	29	2230
1339176	Н/П	Н/П	30772	30791	AGACCCGGCAAAACACTCCT	27	2231
1339183	Н/П	Н/П	91101	91120	GTCCGAGACCCACAGTGCCC	24	2232
1339188	246	265	16638	16657	AAGGGCAGCACCTCGGAGTC	9	2233
1339255	Н/П	Н/П	61118	61137	TGGATGCCCAATCTGCCCA	10	2234
1339279	Н/П	Н/П	68440	68459	GATGATCTACCCAGAGGAC	35	2235
1339293	Н/П	Н/П	56480	56499	CCCGCAGTCACCTCCCACTG	21	2236
1339333	Н/П	Н/П	67983	68002	CTAAATGGTCCATCCCAGAA	49	2237
			68122	68141			
1339359	Н/П	Н/П	77748	77767	GTCCCTGTCTAATGAGCTG	15	2238
1339428	Н/П	Н/П	18695	18714	CCAGCGGTCCACCTCCTAAT	20	2239
1339433	Н/П	Н/П	23034	23053	CTCCTCGAACCTTCACGGCC	18	2240
1339462	Н/П	Н/П	85508	85527	CCCGTAACAAATGACCGCAA	18	2241
1339534	Н/П	Н/П	29900	29919	CATCTTTCCCTCACTCGCCT	21	2242
1339542	Н/П	Н/П	31764	31783	TTCAAGCCTCGATCAAGTAA	39	2243
1339547	Н/П	Н/П	48121	48140	CTGTGGCCGCCCACTTCTCC	20	2244
1339561	Н/П	Н/П	24881	24900	ATTGCACCCCAAGATTCCCT	26	2245
1339584	Н/П	Н/П	31170	31189	GACGCAGCCCACTCGGATAA	43	2246
1339590	Н/П	Н/П	59372	59391	CCCGGCTTACAATCATGTTT	49	2247
1339612	2552	2571	79466	79485	GGTTCAGCTCCTTGCGGGAT	5	2248
1339637	Н/П	Н/П	82970	82989	GCTTGCTGACCCAAACTTCA	26	2249
1339640	Н/П	Н/П	32399	32418	AGGCCCTCCACTTAATCATA	43	2250
1339651	Н/П	Н/П	40308	40327	GGCAGCAGCTCCATTACCTC	36	2251
1339657	Н/П	Н/П	23907	23926	GCCACAGTCTCCACAGCAGA	50	2252

Таблица 30

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	22	283
1337225	Н/П	Н/П	23025	23044	CCTTCACGGCCCTAAACCA	71	2253

1337252	H/П	H/П	91074	91093	CGAGGGTCTTCCATGAGCGC	21	2254
1337257	H/П	H/П	29891	29910	CTCACTCGCCTTTTTAGAGC	56	2255
1337260	H/П	H/П	22307	22326	CTAGAGACATCCCCACCGCA	80	2256
1337265	2551	2570	79465	79484	GTTCAGCTCCTTGCGGGATC	18	2257
1337296	H/П	H/П	37528	37547	TGAATCCCCCACCCTTGGC	70	2258
1337389	H/П	H/П	45047	45066	GCTGCGGACCACCCACCTCT	81	2259
1337415	H/П	H/П	27295	27314	GACCGTGTTCTACATAAGC	40	2260
1337497	H/П	H/П	74473	74492	CCAGTGCCCCATCGGTGCCA	43	2261
1337572	H/П	H/П	57286	57305	TTCTTAGCATTTACTGAGAC	52	2262
1337613	H/П	H/П	48115	48134	CCGCCCCACTTCTCCGAGCAC	54	2263
1337627	3849	3868	94228	94247	GCTAGTGCCACCGTGTCTCTC	17	2264
1337650	H/П	H/П	54491	54510	GGATGTGAAACCAGAAGCCC	31	2265
1337830	H/П	H/П	20635	20654	TGAGCCCCCACATTGCACCT	27	2266
1337858	H/П	H/П	75833	75852	CCCACATACTTGTCCAGCCA	37	2267
1337861	H/П	H/П	61117	61136	GGATGCCCCAATCTGCCAC	28	2268
1337867	762	781	59310	59329	ATGAACAGGTTCCGCAGCGG	18	2269
1337889	H/П	H/П	32397	32416	GCCCTCCACTTAATCATATC	59	2270
1337891	H/П	H/П	14709	14728	CTGTTGTGTTGGCTGAGGGC	91	2271
			14747	14766			
1337904	H/П	H/П	27834	27853	CAGCATATATTCAATCAACT	39	2272
1337963	H/П	H/П	62099	62118	CTGGAGACCCACCATCTCCC	37	2273
1337970	H/П	H/П	63252	63271	CGAGCTTTACACTTTTAGAA	12	2274
1338001	H/П	H/П	24860	24879	GTTGAAGCCCCCACCCTGA	79	2275
1338006	H/П	H/П	86311	86330	GAAAACTCCCTTGCCAGGCA	38	2276
1338016	H/П	H/П	40866	40885	GCCACGCTGTCTAATCAGCT	25	2277
1338034	H/П	H/П	77665	77684	GTGGCTCCAACCTGTTCTCA	41	2278
1338102	H/П	H/П	55796	55815	AACCCCCACATCAGAGCTCT	40	2279
1338156	H/П	H/П	67982	68001	TAAATGGTCCATCCCAGAAG	79	2280
			68121	68140			
1338186	H/П	H/П	76764	76783	ACACATGGCCCCATACAGGC	51	2281
1338258	H/П	H/П	51950	51969	GCAGGACCACTCCCTCCACC	62	2282
1338273	H/П	H/П	72767	72786	CTGCAAATCACCAGAGTCCC	51	2283
1338319	4333	4352	94712	94731	CTTTGCTGCTTCTAACTTCC	16	2284
1338394	H/П	H/П	17763	17782	CCCCTTTTACAAATCTTCA	23	2285
1338436	H/П	H/П	18694	18713	CAGCGGTCCACCTCCTAATA	65	2286
1338494	H/П	H/П	19225	19244	TCCCTCTCATCCTATAGACA	42	2287
			19271	19290			
1338501	H/П	H/П	82966	82985	GCTGACCCAAACTTCAAGCC	35	2288
1338524	H/П	H/П	33854	33873	GCATTCCATCCAGATATGGC	17	2289
1338532	H/П	H/П	92794	92813	CTGGATTCTGTTCAGGAC	74	2290
1338547	H/П	H/П	30767	30786	CGGCAAAACACTCCTGGATT	70	2291

1338569	H/П	H/П	18230	18249	ATGGACACCACTTCCTGCCC	50	2292
1338585	H/П	H/П	39359	39378	GCTGTGTCCCACCCTGAGCT	41	2293
1338602	H/П	H/П	43830	43849	GGGACCTCTCTCTTTTAATC	58	2294
1338628	H/П	H/П	21648	21667	TTCCTGGCACCTCTCATGTC	89	2295
1338661	H/П	H/П	84308	84327	GAGAGACTCCTCTCACACAC	41	2296
1338712	H/П	H/П	42485	42504	AGGAGCAGTCTCAGCTGCCA	76	2297
1338738	H/П	H/П	23768	23787	GGCAACACAGGCAAACCGAC	37	2298
1338782	H/П	H/П	26547	26566	CAGCAGACACTCAACTTGAC	66	2299
1338820	H/П	H/П	36770	36789	CGCTCACATTCCCTGGGAAC	41	2300
1338888	4553	4572	94932	94951	GGGTTTAGAAAATGAGGCTT	24	2301
1338894	H/П	H/П	87152	87171	CTGCCCCGATTCTTCCTGAA	19	2302
1338921	H/П	H/П	40307	40326	GCAGCAGCTCCATTACCTCT	51	2303
1338928	H/П	H/П	82102	82121	AAGGCAACAGCAACAGTGCC	41	2304
1338958	H/П	H/П	31747	31766	TAAGCTCTGTCCAGCAGGCC	27	2305
1338962	H/П	H/П	19927	19946	GTTGCCCAACCATTCCAGCA	27	2306
1338974	H/П	H/П	65338	65357	ATCACTCTGCTTCAAGGGCT	23	2307
1338985	H/П	H/П	58476	58495	GCACAGGCATCTACTGACCC	26	2308
1339002	H/П	H/П	93354	93373	TCTGTATTCCACACACATTT	29	2309
1339020	H/П	H/П	91722	91741	CCCTCCGACCTTTACTCCAG	30	2310
1339113	H/П	H/П	48805	48824	CTGGCCACTCCTCCTAGGCG	46	2311
1339140	H/П	H/П	70224	70243	CCCGCAGGCATCCTGGGCCT	55	2312
1339148	H/П	H/П	50595	50614	CACCAGCCTAACCCCTGTTC	65	2313
1339154	H/П	H/П	49317	49336	CTGTCCCGCCCTCCATGGCA	41	2314
1339175	H/П	H/П	71271	71290	AGACGCACCATCACCCAACA	48	2315
1339195	H/П	H/П	68966	68985	GTCACCTCTGTCAATTTGTCT	5	2316
1339241	H/П	H/П	89763	89782	CGTGAAGTCCCTCCCGGGAC	25	2317
1339256	H/П	H/П	33038	33057	TGCTGTGGTTACAAATGACC	61	2318
1339282	H/П	H/П	53582	53601	GCAAGTTCCCACCCACCTC	32	2319
1339299	H/П	H/П	56479	56498	CCGCAGTCACCTCCCACTGC	32	2320
1339302	H/П	H/П	68439	68458	ATGATCTACCCCAGAGGACC	51	2321
1339303	H/П	H/П	85496	85515	GACCGCAAACCTAGCAGCTA	55	2322
1339335	H/П	H/П	87908	87927	GAGGGCAGCTCCCTTCGCCT	16	2323
1339350	H/П	H/П	35077	35096	AGGTCAGCATCACAGACCTC	70	2324
1339550	H/П	H/П	45702	45721	CGGCGGCACACACTATAGCC	60	2325
1339570	H/П	H/П	78737	78756	TCAGAATCAATAACGATCTG	43	2326
1339643	H/П	H/П	66663	66682	CTTCCAGGCACTCGCAGGCC	6	2327
1339654	H/П	H/П	47163	47182	GTCCATTCTCATCCACTCAT	48	2328
1339667	H/П	H/П	31156	31175	GGATAATCGCCCTTTGATTA	40	2329

Таблица 31

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080740	760	779	59308	59327	GAACAGGTTCCGCAGCGGCG	16	108
1080818	2550	2569	79464	79483	TTCAGCTCCTTGCGGGATCT	15	199
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	24	283
1337292	Н/П	Н/П	27293	27312	CCGTGTTTCTACATAAGCCA	30	2330
1337355	Н/П	Н/П	85488	85507	ACTTAGCAGCTAAAACGACA	39	2331
1337395	Н/П	Н/П	18228	18247	GGACACCACTTCCTGCCCAA	24	2332
1337396	Н/П	Н/П	22306	22325	TAGAGACATCCCCACCGCAA	72	2333
1337405	Н/П	Н/П	55795	55814	ACCCCCACATCAGAGCTCTA	30	2334
1337448	Н/П	Н/П	77630	77649	CAGGTGCCTCTAACATAGAC	66	2335
1337460	Н/П	Н/П	87862	87881	GGCCTGGGACCCATCTGGAC	17	2336
1337471	Н/П	Н/П	27833	27852	AGCATATATTCAATCAACTT	71	2337
1337475	Н/П	Н/П	35075	35094	GTCAGCATCACAGACCTCCT	59	2338
1337514	Н/П	Н/П	67981	68000	AAATGGTCCATCCCAGAAGG	41	2339
			68120	68139			
1337518	Н/П	Н/П	57207	57226	CCTCAGTGCTTACTGAGCAC	17	2340
1337571	Н/П	Н/П	92789	92808	TTCCTGTTCCAGGACTCCAA	30	2341
1337657	4540	4559	94919	94938	GAGGCTTTGCTTTAAAAGGT	16	2342
1337769	Н/П	Н/П	40865	40884	CCACGCTGTCTAATCAGCTC	36	2343
1337773	Н/П	Н/П	43829	43848	GGACCTCTCTCTTTAATCC	55	2344
1337792	Н/П	Н/П	29888	29907	ACTCGCCTTTTTAGAGCCCT	19	2345
1337835	Н/П	Н/П	42403	42422	GTGGAGTGTCCCTCTGCACC	36	2346
1337879	Н/П	Н/П	66524	66543	CAGATCCAAAACAGAGGCC A	48	2347
1337887	Н/П	Н/П	90968	90987	GGCATTGTGGCAAACAGGTC	21	2348
1337894	Н/П	Н/П	31729	31748	CCTGCAGACCCAACTTCCAC	43	2349
1337938	Н/П	Н/П	53575	53594	CCCACCCACCCTCATCGCGG	46	2350
1337982	Н/П	Н/П	65337	65356	TCACTCTGCTTCAAGGGCTT	15	2351
1338074	Н/П	Н/П	84307	84326	AGAGACTCCTCTCACACACC	38	2352
1338080	Н/П	Н/П	82964	82983	TGACCCAAACTTCAAGCCAC	61	2353
1338112	Н/П	Н/П	23024	23043	CTTCACGGCCCCCTAAACCAC	73	2354
1338114	Н/П	Н/П	68946	68965	TTAAAAGGAACTCTACCTTC	64	2355
1338127	Н/П	Н/П	26546	26565	AGCAGACACTCAACTTGACC	47	2356
1338140	Н/П	Н/П	76763	76782	CACATGGCCCCATACAGGCA	42	2357
1338155	Н/П	Н/П	72765	72784	GCAAATCACCAGAGTCCCCA	37	2358
1338217	Н/П	Н/П	58468	58487	ATCTACTGACCCCTCTGGAA	73	2359
1338241	Н/П	Н/П	18693	18712	AGCGGTCCACCTCCTAATAC	28	2360

1338297	H/П	H/П	56478	56497	CGCAGTCACCTCCCAGTGCC	69	2361
1338302	H/П	H/П	93327	93346	TGCACAGATCTTCATAGCAA	23	2362
1338338	H/П	H/П	49280	49299	GGTCTGCTCACCTCACTTGC	32	2363
1338360	H/П	H/П	68424	68443	GGACCAACCCCAGATGGTCC	82	2364
1338366	H/П	H/П	40305	40324	AGCAGCTCCATTACCTCTGC	20	2365
1338368	H/П	H/П	17758	17777	TTTTACAAATCTTCATGGTC	36	2366
1338410	H/П	H/П	30710	30729	GGGAGATGTCTCTCCAAGCT	53	2367
1338419	H/П	H/П	74436	74455	GGCCTCAGCACCAGATGCCT	66	2368
1338444	H/П	H/П	48804	48823	TGGCCACTCCTCCTAGGCGG	59	2369
1338496	H/П	H/П	51910	51929	GGGTCCGTCACACCCAGCAG	29	2370
1338527	H/П	H/П	19223	19242	CCTCTCATCCTATAGACACC	44	2371
			19269	19288			
1338610	H/П	H/П	21647	21666	TCCTGGCACCTCTCATGTCC	38	2372
1338692	H/П	H/П	63249	63268	GCTTTACACTTTTAGAAGAA	18	2373
1338740	3843	3862	94222	94241	GCCACCGTGTCTCACACGC	18	2374
1338805	H/П	H/П	36757	36776	TGGGAACGAACCCACAGCC C	66	2375
1338851	H/П	H/П	82076	82095	CCTGGGTTCCACACCTGACC	33	2376
1338858	H/П	H/П	39315	39334	GCGCTGCTCCACCTGCCCAA	30	2377
1338873	H/П	H/П	48113	48132	GCCCACTTCTCCGAGCACCA	38	2378
1338883	H/П	H/П	23720	23739	ATGACATGCATTTCACTCAC	33	2379
1338890	H/П	H/П	78706	78725	GCTACTGCAATGACCGGCCA	30	2380
1338978	H/П	H/П	31138	31157	TAATTCAAATTCAACTGCTC	59	2381
1339012	H/П	H/П	89662	89681	GGAAAGGTCTTCACAGGCCA	22	2382
1339098	H/П	H/П	47161	47180	CCATTCTCATCCACTCATCA	41	2383
1339114	H/П	H/П	50594	50613	ACCAGCCTAACCCCTGTTCC	68	2384
1339141	H/П	H/П	87150	87169	GCCCGTATTCTTCCTGAAGA	27	2385
1339147	H/П	H/П	32396	32415	CCCTCCACTTAATCATATCT	43	2386
1339199	H/П	H/П	19890	19909	GCCATGCCAGACTCACCCAA	36	2387
1339236	H/П	H/П	54409	54428	GCCCAGTTCTCCTTCTCAA	22	2388
1339284	H/П	H/П	8844	8863	TCATGCTCAGAAAATGACCA	34	2389
			37288	37307			
1339345	H/П	H/П	33853	33872	CATTCCATCCAGATATGGCT	44	2390
1339352	H/П	H/П	71268	71287	CGCACCATCACCCAACAGCA	37	2391
1339354	H/П	H/П	70215	70234	ATCCTGGGCCTCTCCAGACT	74	2392
1339364	H/П	H/П	20603	20622	TGGTTGGGTCTCCCTGCCCC	30	2393
1339374	H/П	H/П	75812	75831	GCTGTTGTCCCCAGCAGGCC	41	2394
1339440	4330	4349	94709	94728	TGCTGCTTCTAACTTCCAGA	24	2395
1339460	H/П	H/П	45026	45045	GGGAGCCCATTTCCCAAGTT	43	2396
1339494	H/П	H/П	86301	86320	TTGCCAGGCACCCATAGGTC	26	2397
1339497	H/П	H/П	60946	60965	AGAGCAGCAACATGGAGCC	40	2398

					С		
1339499	Н/П	Н/П	62098	62117	TGGAGACCCACCATCTCCCC	46	2399
1339522	Н/П	Н/П	33022	33041	GACCACAAATTCAATTGCTA	43	2400
1339551	Н/П	Н/П	37527	37546	GAATCCCCCACCCTTGGCT	75	2401
1339572	Н/П	Н/П	91721	91740	CCTCCGACCTTTACTCCAGG	17	2402
1339604	Н/П	Н/П	45701	45720	GGCGGCACACACTATAGCCT	43	2403
1339610	Н/П	Н/П	24678	24697	GAGATGCTCTCACCAGGAGC	33	2404

Таблица 32

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	31	283
1337251	Н/П	Н/П	20547	20566	GCACTTCCACCTTACCCAGA	72	2405
1337284	Н/П	Н/П	31720	31739	CCAACTTCCACTTTGCAAAA	63	2406
1337289	Н/П	Н/П	8834 37278	8853 37297	AAAATGACCAACTCACTGGC	66	2407
1337328	Н/П	Н/П	36573	36592	ACAAGAGAACATCTGTGCCG	94	2408
1337330	Н/П	Н/П	89589	89608	AGCCCAGTCACCCGTGAGCA	28	2409
1337335	Н/П	Н/П	65183	65202	CATCACTGTCCCAATCACCC	96	2410
1337341	Н/П	Н/П	27810	27829	ACACGCCCAGGCAAACCGCC	60	2411
1337476	Н/П	Н/П	37491	37510	CACTAGGCCTCCATGCACCC	66	2412
1337531	Н/П	Н/П	91717	91736	CGACCTTTACTCCAGGCCTC	35	2413
1337550	Н/П	Н/П	45675	45694	CAGACGCATCCATTTCTCC	48	2414
1337562	Н/П	Н/П	58399	58418	TGGGACCCAGTCATGAACTA	59	2415
1337635	Н/П	Н/П	54379	54398	GGGTTCTGCCCTCTTCTGAC	18	2416
1337643	Н/П	Н/П	42263	42282	CCCACACGCAACAAAGGCAC	70	2417
1337718	Н/П	Н/П	86290	86309	CCATAGGTCAAAAAGGGCCC	38	2418
1337735	Н/П	Н/П	40233	40252	AGCGAGGCCACCCATGTGAA	89	2419
1337821	Н/П	Н/П	93320	93339	ATCTTCATAGCAACCCATGC	49	2420
1337875	Н/П	Н/П	32682	32701	CACAAGTGTTTTAAGCACAC	42	2421
1337929	Н/П	Н/П	73956	73975	TGCACTGAACCACCTGGTGC	80	2422
1337932	Н/П	Н/П	67949 68545	67968 68564	GGTCCACCCAGACGATCCA	21	2423
1337961	Н/П	Н/П	90921	90940	CAGGAGGCCCTTCAAGCTCC	36	2424
1337962	Н/П	Н/П	32357	32376	TGTGGTCCCCCTCGCCACGC	33	2425
1337980	Н/П	Н/П	68900	68919	GCAGCTGACTCTCCCGCCCC	79	2426
1338245	Н/П	Н/П	27211	27230	CTGGAGTACTCTCCACAGAC	69	2427
1338251	Н/П	Н/П	82003	82022	CCACTTGCTCCACTGTGCGA	58	2428

1338252	H/П	H/П	24541	24560	GAGGCATAAACACACTTACA	36	2429
1338279	H/П	H/П	92435	92454	TCCTGTGTCCACACCTGCGG	41	2430
1338347	H/П	H/П	62062	62081	CTCACGGGACTCCATCATT	41	2431
1338379	H/П	H/П	19882	19901	AGACTCACCCAACCCTACCA	77	2432
1338384	H/П	H/П	25808	25827	GCCGGACACCAGGCCTGCAA	49	2433
1338395	H/П	H/П	23663	23682	TTTGGACACCATCCCGGGCC	54	2434
1338407	H/П	H/П	22295	22314	CCACCGCAACCCCTTCTGCT	84	2435
1338428	569	588	57124	57143	TCTCCACCCACAGAATAGGA	24	2436
1338452	H/П	H/П	71121	71140	GCCCTGCCCCAGACGCACCG	30	2437
			71161	71180			
1338466	H/П	H/П	47079	47098	ACATCGCCATTCCCAGAGTC	55	2438
1338490	H/П	H/П	78689	78708	CCACAGATTATAACCCACAG	49	2439
1338505	H/П	H/П	87843	87862	CCCCAGCACATCCTGGCCTT	43	2440
1338541	H/П	H/П	49202	49221	GACCAGACCCCAGAATCTCC	75	2441
1338551	H/П	H/П	48079	48098	TGAAAACGATCCATTTTCCC	79	2442
1338554	H/П	H/П	69862	69881	CCATGGTGCTTCCTAGGGCA	29	2443
1338567	H/П	H/П	85146	85165	AGGCGGTACATCCACGGGCT	48	2444
1338599	H/П	H/П	17735	17754	ATGGATACAGTCCCTAGGAC	19	2445
1338654	H/П	H/П	51867	51886	TCTGAAGATTCTCCCGCA	80	2446
1338655	H/П	H/П	48763	48782	CCATCGCCCCACACTCCACT	76	2447
1338670	H/П	H/П	77545	77564	GTGGCTCTCCCTTGCAGAAT	37	2448
1338678	3838	3857	94217	94236	CGTGTCTCACACGCTCCTC	40	2449
1338685	H/П	H/П	62940	62959	CGGGAAAGCCACACAACCT	70	2450
1338689	H/П	H/П	50512	50531	GCTGTGAGCCTCACCTCCCC	65	2451
1338704	H/П	H/П	55657	55676	GGTACATCCCACATCTGCGG	26	2452
1338718	H/П	H/П	72558	72577	CCTGATGCCCTCCCCCGAGC	74	2453
1338734	H/П	H/П	21424	21443	TCCCCCGACATACACAGCAT	44	2454
1338743	H/П	H/П	18668	18687	GCACACAACCCATGTGCCCA	55	2455
1338780	H/П	H/П	43240	43259	CATCTCCCGATATAGCCCTA	74	2456
1338788	H/П	H/П	29733	29752	CTGTCCGGAGAATCCAGGCC	41	2457
1338836	H/П	H/П	23014	23033	CCTAAACCACCACTGCCCT	103	2458
1338838	H/П	H/П	82825	82844	CGGAGAGTCCTCCCAGCCCT	47	2459
1338893	H/П	H/П	66014	66033	CTGCCTTGCCACACAAAACA	53	2460
1338898	H/П	H/П	76608	76627	TCGACACACAACATACACAA	135	2461
1338927	H/П	H/П	79252	79271	CCCAGACCCCTACCAAACA	92	2462
1338968	H/П	H/П	39252	39271	ACCAGACACCAGCCCAAGCA	77	2463
1339022	H/П	H/П	18188	18207	GCTGCCGTTTTCAAGAATTA	45	2464
1339091	4266	4285	94645	94664	CCAGAGTGCAGAACAGCAGC	65	2465
1339145	H/П	H/П	34966	34985	GAATCCTCACCCCTTAGCCCT	67	2466
1339159	H/П	H/П	60802	60821	CCAAGAGACCCACCTGGCC	76	2467
1339178	H/П	H/П	33778	33797	AACCAGTGAGTCACTACGAA	37	2468

1339207	Н/П	Н/П	44865	44884	AACAAGGGCTCTCACACCTC	103	2469
1339232	Н/П	Н/П	30493	30512	GCCTCCTGAAATCTGGGCTT	80	2470
1339281	Н/П	Н/П	84242	84261	TGTCACCCCACCAGCAGCAT	82	2471
1339291	Н/П	Н/П	56449	56468	CAGGTGCCTTCCTTTGCCGT	23	2472
1339295	Н/П	Н/П	53292	53311	TCCGTGGACCTTCTGGGTCC	31	2473
1339311	Н/П	Н/П	31120	31139	TCAGCGAACTTAATTATATC	54	2474
1339361	Н/П	Н/П	75709	75728	GTTGACCCCACCCAGAGGC	56	2475
1339376	Н/П	Н/П	19222	19241	CTCTCATCCTATAGACACCA	23	2476
			19268	19287			
1339504	4524	4543	94903	94922	AGGTAAGTGTAATAATGGTCC	24	2477
1339506	711	730	59192	59211	GTGTTGATCATCTCCAGGAC	33	2478
1339543	Н/П	Н/П	40856	40875	CTAATCAGCTCCCAATCCCT	72	2479
1339613	Н/П	Н/П	87046	87065	GGAGCTGCCAGCAATAGCAA	31	2480
1339656	Н/П	Н/П	68289	68308	CAGATGGTCCACCCTGGACA	48	2481

Таблица 33

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
855082	Н/П	Н/П	90144	90163	CCTTGCAAATATCCCAGGTT	19	2482
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	30	283
1337283	Н/П	Н/П	50286	50305	GTAGAGTCCCAGCACCTGCC	62	2483
1337340	Н/П	Н/П	58657	58676	AGTCTTGAAACCATGGTCCT	31	2484
1337345	Н/П	Н/П	93464	93483	CACCAGCGCACACCTGCCAC	56	2485
1337390	Н/П	Н/П	32087	32106	TGCACAGCTCCCATGGATGA	35	2486
1337423	Н/П	Н/П	62367	62386	GGCCCAAGCACTTCACACCC	28	2487
1337426	Н/П	Н/П	57691	57710	GGGCCTGGTTTCCCTATTTA	24	2488
1337431	Н/П	Н/П	83348	83367	GTCCACGGCACCCCTCTCCTC	54	2489
1337464	Н/П	Н/П	25093	25112	GGCCTCAGCCTTCACTCACA	38	2490
1337529	Н/П	Н/П	17851	17870	CCACTCCTGACTCTTGGTTC	30	2491
1337544	Н/П	Н/П	39661	39680	CCCTGATGAAACTTCAGCCC	57	2492
1337596	Н/П	Н/П	91525	91544	GTGCCTCCCCCACGGCAGC	17	2493
1337612	Н/П	Н/П	74945	74964	CAAGGCAGCACTCACTCTAC	56	2494
1337630	Н/П	Н/П	29978	29997	CCATTTTAACCCCTCTTTGCC	46	2495
1337659	Н/П	Н/П	35707	35726	ATCTGAAGCCCCAACTAGC	99	2496
1337764	Н/П	Н/П	76997	77016	AGGTGCCGAACCTTAAGGAC	39	2497
1337766	Н/П	Н/П	69099	69118	ACACTATGCCACTAAGGACA	47	2498
1337800	Н/П	Н/П	42693	42712	GGCTCGCTGTCAACACACGA	46	2499
1337807	Н/П	Н/П	28486	28505	CCAAGGGACCCACTGAGGCT	52	2500

1337809	H/Π	H/Π	32441	32460	TCTTGGCTCACCCAGATCAT	48	2501
1337820	H/Π	H/Π	45449	45468	CCCTGGATGCTCAACAGCCG	42	2502
1337829	H/Π	H/Π	82463	82482	CGGAACACACTTTCCTCTC	25	2503
1337848*	H/Π	H/Π	52249	52268	TCACAGCCCCAGCCTTCGCC	28	2504
1337922	H/Π	H/Π	84923	84942	CCCTTACTCATCAGTGGCCG	64	2505
1337933	H/Π	H/Π	85800	85819	TCCCAGACACACTCAGGGCC	44	2506
1337936	H/Π	H/Π	22750	22769	CACGCAGAAACTCTGGGCTC	30	2507
1338065	H/Π	H/Π	18312	18331	CAGGAATACAGCATTACAAT	41	2508
1338067	H/Π	H/Π	33379	33398	CAGGTAAGCATTAAACCTT	43	2509
1338133	H/Π	H/Π	53949	53968	ACTGGAGACACCATCTTCGG	25	2510
1338149	H/Π	H/Π	73377	73396	GAGAGACTCCACCTGTCCAA	40	2511
1338249	H/Π	H/Π	19540	19559	AAGTTGCCCACTCCTGTACT	49	2512
1338261	H/Π	H/Π	17278	17297	GAATTATCCCATGGGCTCA	28	2513
1338285	H/Π	H/Π	31390	31409	CTGCGGAATCCCCTCCTGCA	27	2514
1338293	H/Π	H/Π	48489	48508	CACTGGCTTCCGGACAGCCA	66	2515
1338381	H/Π	H/Π	40418	40437	TCCAGAAGAACAAACCTACC	62	2516
1338390	H/Π	H/Π	37960	37979	TGGGCCCCGCACATCTCACAT	65	2517
1338421	H/Π	H/Π	68591	68610	GGATGATCCACCCAGACGG	45	2518
1338486	H/Π	H/Π	93131	93150	GTGCTCAGCCCTTTGCTTCA	28	2519
1338493	H/Π	H/Π	47513	47532	CTGCTCAAACCATCAGGACC	36	2520
1338552	H/Π	H/Π	78953	78972	TCTTGGTTTCCAATCATCAT	26	2521
1338568	H/Π	H/Π	64020	64039	CTGCACATCCCGATTGGCC	30	2522
1338580	H/Π	H/Π	20942	20961	CTGTCCACTTCTCCACCGG	47	2523
1338586	H/Π	H/Π	41277	41296	ACCACGCTAGACCTCAGGCT	16	2524
1338591	H/Π	H/Π	70371	70390	ACAGTGCCCCCTCAGTGGGC	62	2525
1338613	H/Π	H/Π	30923	30942	GGACACAGTTCAATCCCGAA	33	2526
1338646	H/Π	H/Π	71737	71756	GTGGACCTTCCATCGCTCCT	13	2527
1338647	H/Π	H/Π	48965	48984	CAGAATTCTCCATTCTGAT	61	2528
1338653	H/Π	H/Π	18846	18865	TCTCCCTCCAATAGAACCTC	49	2529
1338666	H/Π	H/Π	34506	34525	TTATGACTCAATGAGCCCAA	44	2530
1338691	H/Π	H/Π	56048	56067	GGAGACTCATCCCACCCAC	15	2531
			56112	56131			
1338695	H/Π	H/Π	21900	21919	AGGAGCTAATGAAACAGCCT	29	2532
1338696	H/Π	H/Π	77997	78016	CACCACCAAGAAACATCGCA	51	2533
1338697	H/Π	H/Π	68150	68169	CTAGACAATCCACCCTGGAT	57	2534
1338717	H/Π	H/Π	26887	26906	TCAGGGTCATCCTCGAAGCC	38	2535
1338728	H/Π	H/Π	51101	51120	GAGGAAAACCTCCAATGCTGC	46	2536
1338853	H/Π	H/Π	55300	55319	AAGGAGACCTCACTGCTCAC	25	2537
1338856	4696	4715	95075	95094	GTACAAACCAGTAAGGAACC	30	2538
1338874	H/Π	H/Π	75902	75921	CCGCCATGCCTCCCTGACAT	70	2539
1338922	H/Π	H/Π	24240	24259	GGATTGCCCCCTCTCAGGGTC	20	2540

1338931	Н/П	Н/П	27520	27539	TGGCAGGTCCACCCTCCCCC	23	2541
1338940	Н/П	Н/П	23103	23122	GCCACCCTTCCCAAACTCAG	73	2542
1338945	Н/П	Н/П	61550	61569	GTGCATCACCAGGCGAGCCC	17	2543
1338953	Н/П	Н/П	20130	20149	TGGGATGGCTTCTAATGGCA	11	2544
1338954	4364	4383	94743	94762	ACCCCTCTCACATGCCCGGC	41	2545
1339097	Н/П	Н/П	67530	67549	TGTTTGTGCCCACCACCTCT	51	2546
1339104	3939	3958	94318	94337	TGAGCTGGCCCTCCCCCGC	51	2547
1339142	Н/П	Н/П	46151	46170	CGGGAAGCTCCACACCAGCT	71	2548
1339210	Н/П	Н/П	59818	59837	ACTGCTGCCATTACATGAC	31	2549
1339224	Н/П	Н/П	88951	88970	GGCTGGCCCAACTCTAGCTG	42	2550
1339252	Н/П	Н/П	44273	44292	GTGAGCTCCACCTCATGCCG	33	2551
1339319	Н/П	Н/П	37049	37068	GATGGAAGCCCCCTTCAACC	68	2552
1339369	Н/П	Н/П	92124	92143	CAGCTCATTTCACTCCGGCA	13	2553
1339370	Н/П	Н/П	65554	65573	GGCATGGGACAATCTCCCCC	8	2554
1339411	Н/П	Н/П	86432	86451	ACACAGGTCCATACCCACC	82	2555
1339449	Н/П	Н/П	56671	56690	AGGTCGGGCTATCTAACCCA	38	2556
1339519	Н/П	Н/П	87545	87564	CAGGCTACTCCCCCAGGCC	41	2557
1339652	Н/П	Н/П	81593	81612	CCACGCCATCTCCTGAGTTC	88	2558

Таблица 34

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	74	283
1081145	Н/П	Н/П	91719	91738	TCCGACCTTTACTCCAGGCC	29	487
1337232	Н/П	Н/П	19885	19904	GCCAGACTCACCAACCCCTA	66	2559
1337354	Н/П	Н/П	74252	74271	GGGTTGTGGACCTCTAGGTA	48	2560
1337377	Н/П	Н/П	29759	29778	CCTTTGCTCCCCTGTGGGCC	54	2561
1337391	Н/П	Н/П	30627	30646	GCGGCCCTCACTCTCCGGCC	72	2562
1337406	Н/П	Н/П	55750	55769	CCCCTCCCCACCTACTGCGG	39	2563
1337429	Н/П	Н/П	58432	58451	GTGAAAGACCCTCTCTGGTC	54	2564
1337444	Н/П	Н/П	68924	68943	CCCGTTCTCCCACCTTGACT	115	2565
1337467	Н/П	Н/П	43243	43262	CTGCATCTCCCGATATAGCC	39	2566
1337499	Н/П	Н/П	18675	18694	ACCATCGGCACACAACCCAT	69	2567
1337504	Н/П	Н/П	87148	87167	CCGTATTCTTCCTGAAGACT	18	2568
1337561	4306	4325	94685	94704	GCTTGGGACAGCAAACAGCC	39	2569
1337629	Н/П	Н/П	82864	82883	ATCCCTGTCCACACAGGGTC	110	2570
1337663	Н/П	Н/П	51903	51922	TCACACCCAGCAGACAGCCG	100	2571
1337710	Н/П	Н/П	56475	56494	AGTCACCTCCCACTGCCTGC	47	2572

1337731	H/П	H/П	69899	69918	CTGACAGCTTCTCCTGGCCA	51	2573
1337739	H/П	H/П	27829	27848	TATATTCAATCAACTTAGGA	57	2574
1337780	H/П	H/П	90945	90964	CCCAGCTAACACCCGTCCT	35	2575
1337897	H/П	H/П	87845	87864	GACCCCAGCACATCCTGGCC	27	2576
1337923	H/П	H/П	53304	53323	TGCTCCAGCCTTTCCGTGGA	39	2577
1337928	H/П	H/П	93325	93344	CACAGATCTTCATAGCAACC	52	2578
1337996	H/П	H/П	85469	85488	ACCTGTCTCCTCTCTCCCGT	44	2579
1338014	H/П	H/П	48101	48120	GAGCACCACCACAAAAGGA	61	2580
1338024	H/П	H/П	20550	20569	GCGGCACCTCCACCTTACCC	57	2581
1338120	H/П	H/П	18220	18239	CTTCCTGCCAATATCGGAA	80	2582
1338164	H/П	H/П	84246	84265	TGCATGTCACCCCAACAGCA	69	2583
1338177	H/П	H/П	60854	60873	CCCCACCTTTACCCTGGCT	53	2584
1338246	H/П	H/П	27291	27310	GTGTTTCTACATAAGCCACA	25	2585
1338248	H/П	H/П	47129	47148	GTTTATCTGGCAAAACAGCAA	56	2586
1338257	H/П	H/П	37501	37520	TTTCTGACCTCACTAGGCCT	76	2587
1338280	H/П	H/П	65245	65264	AGGCTCAGTCTTTCCAGTCA	63	2588
1338342	H/П	H/П	79263	79282	ACTGGAGCCCTCCAGACCC	92	2589
1338364	H/П	H/П	23016	23035	CCCCTAAACCACCACTGCCC	91	2590
1338409	H/П	H/П	31723	31742	GACCCAACCTCCACTTTGCA	88	2591
1338414	H/П	H/П	19227	19246	CTTCCCTCTCATCCTATAGA	91	2592
			19273	19292			
1338455	H/П	H/П	77627	77646	GTGCCTCTAACATAGACACT	50	2593
1338465	H/П	H/П	23713	23732	GCATTTCACCTCACTCAGGAC	34	2594
1338503	758	777	59306	59325	ACAGGTTCCGCAGCGGCGGC	35	2595
1338522	H/П	H/П	45024	45043	GAGCCCATTTCCTCAAGTTCA	50	2596
1338542	H/П	H/П	54395	54414	CTCAAACCTCTCCTAGTGGGT	35	2597
1338616	H/П	H/П	75801	75820	CAGCAGGCCACCACCCCGTC	80	2598
1338664	H/П	H/П	21434	21453	AAAGCATGCATCCCCCGACA	51	2599
1338667	H/П	H/П	48765	48784	GACCATCGCCCCACACTCCA	59	2600
1338703	H/П	H/П	22304	22323	GAGACATCCCCACCGCAACC	105	2601
1338713	H/П	H/П	92580	92599	TTGGAGTTCCACAGTGTGA	43	2602
1338749	H/П	H/П	40863	40882	ACGCTGTCTAATCAGCTCCC	44	2603
1338765	3841	3860	94220	94239	CACCGTGTCTCACACGCTC	44	2604
1338772	H/П	H/П	40303	40322	CAGCTCCATTACCTCTGCTC	67	2605
1338777	H/П	H/П	68397	68416	ATGGTCCACCTTGAATGGTC	36	2606
1338804	H/П	H/П	32378	32397	CTGCTAATCCCCCTCACCAC	61	2607
1338885	H/П	H/П	39300	39319	CCCAACCATCCCCAGAGGAC	99	2608
1338901	H/П	H/П	31122	31141	GCTCAGCGAACTTAATTATA	61	2609
1338916	H/П	H/П	89652	89671	TCACAGGCCACCTGTTCCCC	81	2610
1338951	H/П	H/П	49228	49247	GGGAGCCTCACCATGCCCTT	82	2611
1338963	H/П	H/П	71266	71285	CACCATCACCCAACAGCATG	70	2612

1338965	Н/П	Н/П	17748	17767	CTTCATGGTCCTCATGGATA	22	2613
1339061	Н/П	Н/П	36681	36700	CGGCTGCTCCATGATGCAGT	78	2614
1339084	Н/П	Н/П	8837	8856	CAGAAAATGACCAACTCACT	52	2615
			37281	37300			
1339094	Н/П	Н/П	63151	63170	GATTGGTGAATCAAAGCCAA	47	2616
1339103	Н/П	Н/П	72697	72716	TGGCTGAGCCCTCCCGTCCC	120	2617
1339105	Н/П	Н/П	45677	45696	TGCAGACGCATCCATTTCCT	63	2618
1339171	Н/П	Н/П	33842	33861	GATATGGCTCCTACTCCACC	70	2619
1339186	Н/П	Н/П	26466	26485	GCCACGCCCCCTCGCCGACCA	31	2620
1339214	Н/П	Н/П	76739	76758	GAAATGGACACACCCGGACA	120	2621
1339234	Н/П	Н/П	66023	66042	GAGGCTCCACTGCCTTGCCA	49	2622
1339264	4538	4557	94917	94936	GGCTTTGCTTTAAAAGGTAA	87	2623
1339269	Н/П	Н/П	50557	50576	TGTCCTGTCCACCAGGGCA	45	2624
1339274	Н/П	Н/П	67952	67971	AATGGTCCACCCCAGACGAT	54	2625
1339429	Н/П	Н/П	42388	42407	GCACCCACAACCCCAAGTC	73	2626
1339446	Н/П	Н/П	62095	62114	AGACCCACCATCTCCCCAGA	100	2627
1339464	Н/П	Н/П	33011	33030	CAATTGCTAAACCACACTTT	63	2628
1339474	Н/П	Н/П	78691	78710	GGCCACAGATTATAACCCAC	73	2629
1339490	Н/П	Н/П	57163	57182	GTAGGGCACTCACCTGGATC	93	2630
1339515	Н/П	Н/П	34973	34992	AGTGCCGGAATCCTCACCT	37	2631
1339546	Н/П	Н/П	24575	24594	GGTGCTTTTCATAGCAGCT	31	2632
1339620	Н/П	Н/П	86299	86318	GCCAGGCACCCATAGGTCAA	30	2633
1339666	Н/П	Н/П	82025	82044	CAGAAAGCCAATTCCAGCTC	67	2634

Таблица 35

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	20	283
1080889	4699	4718	95078	95097	ACCGTACAAACCAGTAAGGA	21	133
1337293	Н/П	Н/П	48995	49014	CTGGCATCCACCGGCTCCCC	32	2635
1337302	Н/П	Н/П	83422	83441	CTGGTGCTTTCTACAGGCTC	50	2636
1337333	Н/П	Н/П	90157	90176	CAGGGCAGAATTACCTTGCA	28	2637
1337360	Н/П	Н/П	20273	20292	CGTCCTCCACCTCACACGG	39	2638
1337411	Н/П	Н/П	17299	17318	CTGCCAGCCCCCTCAGCGGA	33	2639
1337501	Н/П	Н/П	54076	54095	CTGAGCACTCTTACGCATAA	22	2640
1337549	Н/П	Н/П	93600	93619	GTCCCATCTCCACACAGGGC	34	2641
1337567	Н/П	Н/П	71769	71788	GGACCTCAACCCCTACTTG	44	2642
1337576	Н/П	Н/П	75974	75993	GGTCTTTCTCCTCCCACCAC	46	2643

1337606	H/П	H/П	38100	38119	CACCCCCCAATTCCTACCTC	81	2644
1337608	H/П	H/П	58710	58729	GTCTTAGCCACCAAGGCCTT	47	2645
1337614	H/П	H/П	79138	79157	CAGCTGTACCCACAGGCGGC	64	2646
1337616	H/П	H/П	62591	62610	CAGAGGCTCCCTAGGAGCAC	81	2647
1337711	H/П	H/П	67861	67880	CTATAATGCTCTCATGGCTC	49	2648
1337763	H/П	H/П	40427	40446	GATCCACACTCCAGAAGAAC	39	2649
1337805	H/П	H/П	87555	87574	TCCAAACTCACAGGCTACTC	18	2650
1337817	H/П	H/П	93151	93170	ACAGGCCATTCCCACTCGCT	26	2651
1337840	H/П	H/П	31008	31027	CTTAATTACCTCTAAAGAAC	64	2652
1337862	H/П	H/П	56769	56788	ACGACAGGCAACAGCAGCCT	23	2653
1337884	H/П	H/П	51263	51282	ACCGTGGCCACCTGCATGAC	61	2654
1337915	H/П	H/П	46179	46198	GCAGGTAGTCATACACAGAT	48	2655
1337947	H/П	H/П	17963	17982	TGGGCTCATTATTAGAGCAC	40	2656
1337964	H/П	H/П	73399	73418	GACAGATTCAAAAAACAGGCC	18	2657
1337966	1414	1433	70612	70631	GCAGGCCTCCCCATTGTCCA	28	2658
1337969	H/П	H/П	85810	85829	AGCTCTATCTTCCCAGACAC	50	2659
1337993	H/П	H/П	35834	35853	CTGGACATTCTCAAAGTGCC	53	2660
1338000	H/П	H/П	61853	61872	CCAGAGGACCCACCTGCACT	83	2661
1338012	H/П	H/П	82499	82518	TCCAGGATCCCTATGGGCTC	38	2662
1338038	H/П	H/П	81677	81696	CAGTGCCTCACACGCGGTCA	46	2663
1338040	H/П	H/П	27581	27600	GCCCCAAACTACAGCGGTCT	26	2664
1338043	H/П	H/П	64148	64167	TGGCCTTGCTTACTTCTTA	36	2665
1338061	H/П	H/П	86661	86680	GCCCATCCACCCACTTGGAC	77	2666
1338144	H/П	H/П	39870	39889	CAGGTGCTTGACCTTAGCCT	42	2667
1338159	H/П	H/П	21946	21965	TGCTCAACTCCAGAGAACCA	47	2668
1338180	H/П	H/П	42852	42871	CAGCATCCAAACCCACGGTG	33	2669
1338198	H/П	H/П	18867	18886	GAAGCTCTAATCCCTGGCCA	29	2670
1338201	H/П	H/П	75153	75172	TCAGTGACACTCAAAAAGTGC	57	2671
1338218	H/П	H/П	32485	32504	GCGACTCTGAACCTCTGCCT	24	2672
1338282	H/П	H/П	25303	25322	CAGCTGGAACCTCTGACACC	45	2673
1338300	H/П	H/П	48515	48534	TGCAACCCTGCCCATTGCCA	37	2674
1338365	H/П	H/П	69372	69391	AGGGAACCCACCATCAC	37	2675
1338391	4367	4386	94746	94765	CGCACCCCTCTCACATGCCC	38	2676
1338429	H/П	H/П	31446	31465	GCTGGGCCCGCATCTGGAGC	72	2677
1338445	H/П	H/П	26983	27002	CCAAGATTACCCTCAGGATC	29	2678
1338447	H/П	H/П	77135	77154	CCCTTAACCACCTGTGCATC	73	2679
1338478	H/П	H/П	41675	41694	TGACGGGACCATACTCAGGA	50	2680
1338498	H/П	H/П	22835	22854	GCGCAGCCCAGCCCTAGCTT	27	2681
1338571	H/П	H/П	68088	68107	GGTCCACCCCAGACAGTCCA	14	2682
			68615	68634			
1338611	H/П	H/П	59992	60011	ACGGGTCCCCATCTTGCCTA	42	2683

1338671	Н/П	Н/П	91603	91622	CGCCTGAATCCCCACGCCA	33	2684
1338707	Н/П	Н/П	50381	50400	CCAAAGCTCACAACACTCAG	50	2685
1338879	Н/П	Н/П	24380	24399	TCTGTTTTACACTAATGCGG	24	2686
1338884	Н/П	Н/П	68191	68210	TGGATGGTCCCCCCTGGACA	72	2687
1338889	Н/П	Н/П	89080	89099	CCAAAGTCTCCCCCCTACCC	59	2688
1338906	Н/П	Н/П	78023	78042	GCTGGCCCCACATGCAGGCA	39	2689
1338937	3974	3993	94353	94372	AAAACCTCTCCTCACTAGCCT	32	2690
1338957	Н/П	Н/П	34522	34541	CCCACACGCCATACAGTTAT	51	2691
1339011*	Н/П	Н/П	52596	52615	CAAGTCCTCACCTGCAATCC	45	2692
1339086	Н/П	Н/П	28503	28522	CCAACAGGTTCTACCTACCA	53	2693
1339090	Н/П	Н/П	19574	19593	AAGCCCCCAACTCACTTGCC	48	2694
1339126	Н/П	Н/П	45576	45595	CACCCGTCACCCCTCTGCACC	41	2695
1339136	Н/П	Н/П	44337	44356	CCCTGCTCAGCACGAAGCCA	56	2696
1339196	Н/П	Н/П	20955	20974	TGAGCTCCCAACTCTGTCCA	27	2697
1339230	Н/П	Н/П	29995	30014	GCATAACACAAATATTGCCA	16	2698
1339258	Н/П	Н/П	57906	57925	GTCCTTGGCATTCACTGAGC	20	2699
1339301	Н/П	Н/П	56215	56234	AGGCTGGGCATTATCCCTCA	18	2700
1339321	Н/П	Н/П	23380	23399	GACTGGGATCCCACCTGGCC	75	2701
1339363	Н/П	Н/П	47598	47617	TCCCAGGCTTCTCTTGGGAC	80	2702
1339398	Н/П	Н/П	84932	84951	CCGGGTTCGCCCTTACTCAT	56	2703
1339415	Н/П	Н/П	32173	32192	CTGCAATTCAACACTGCCTT	30	2704
1339421	Н/П	Н/П	55333	55352	CCCAGACCATCATCGATGCC	18	2705
1339422	Н/П	Н/П	18334	18353	CTGCTGTCCACTCCTGAACA	70	2706
1339466	Н/П	Н/П	33510	33529	AAGCTGCTAAAAGAAATGCC	38	2707
1339484	Н/П	Н/П	37163	37182	GCATGTCGCCCTGGCTGCCT	15	2708
1339629	Н/П	Н/П	65742	65761	GATCTGATTGGAAATAGGTC	10	2709
1339645	Н/П	Н/П	92127	92146	CACCAGCTCATTTCACTCCG	24	2710

Таблица 36

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	31	283
1337223	Н/П	Н/П	56050	56069	GTGGAGACTCATCCCACCCC	13	2711
			56114	56133			
1337322	Н/П	Н/П	17280	17299	ATGAATTATTCCCATGGGCT	26	2712
1337364	Н/П	Н/П	39845	39864	GCCTCTTCTGCAAATGGGAC	35	2713
1337371	Н/П	Н/П	41284	41303	GAACCTGGACCACGCTAGACC	51	2714
1337376	Н/П	Н/П	23302	23321	ATATAACCACCCCCTACCCC	97	2715

1337422	H/Π	H/Π	93147	93166	GCCATTCCCACCTCGCTGTGC	41	2716
1337441	H/Π	H/Π	50377	50396	AGCTCACAACACTCAGGGTA	50	2717
1337446	H/Π	H/Π	77078	77097	TCATAGGGCCTGCCTAGCCT	37	2718
1337449	H/Π	H/Π	29979	29998	GCCATTTTAACCCTCTTTGC	13	2719
1337451	H/Π	H/Π	75041	75060	GAAGCTGCAATTCAGAGCAT	52	2720
1337461	H/Π	H/Π	48501	48520	TTGCCAGGACCTCACTGGCT	69	2721
1337509	H/Π	H/Π	92125	92144	CCAGCTCATTTCCTCCGGC	19	2722
1337519	H/Π	H/Π	17895	17914	CGCTCACTCCCTGATTCTGA	26	2723
1337535	H/Π	H/Π	68593	68612	CTGGATGATCCACCCAGAC	59	2724
1337631	4365	4384	94744	94763	CACCCCTCTCACATGCCCGG	30	2725
1337679	H/Π	H/Π	91527	91546	TAGTGCCTCCCCCACGGCA	56	2726
1337786	3941	3960	94320	94339	GGTGAGCTGGCCCTCCCCC	22	2727
1337873	H/Π	H/Π	64025	64044	GCCTGCTGCACATCCCGATT	46	2728
1337893	H/Π	H/Π	45489	45508	TTGGGATAATAATAGGTCC	59	2729
1337898	H/Π	H/Π	61584	61603	CCCACGGGACCCTCACTGCC	58	2730
1337927	H/Π	H/Π	42768	42787	CTGCCAGCCCTAACTTAGCT	37	2731
1337945	H/Π	H/Π	70397	70416	CCCCTACTCTCTGCTGGTCA	42	2732
1337953*	H/Π	H/Π	52279	52298	TGGCTCCCACCCCATGGACT	59	2733
1337974	H/Π	H/Π	88953	88972	CTGGCTGGCCCAACTCTAGC	45	2734
1338017	H/Π	H/Π	22781	22800	CCCTAGGTCCTGCCCAGGCC	37	2735
1338057	H/Π	H/Π	58658	58677	GAGTCTTGAAACCATGGTCC	36	2736
1338090	H/Π	H/Π	85806	85825	CTATCTTCCCAGACACACTC	63	2737
1338095	H/Π	H/Π	82466	82485	GGCCGGAACACACTTTCCT	44	2738
1338207	H/Π	H/Π	81634	81653	CTGGTTCCACCATCAAGAGC	34	2739
1338240	H/Π	H/Π	78003	78022	GAGTCCCACCACCAAGAAAC	75	2740
1338278	H/Π	H/Π	56694	56713	CATGAATGTCCCTAAGAGCA	56	2741
1338349	H/Π	H/Π	34508	34527	AGTTATGACTCAATGAGCCC	84	2742
1338377	H/Π	H/Π	18850	18869	CCACTCTCCCTCCAATAGAA	36	2743
1338431	H/Π	H/Π	75920	75939	CCACAGGGCTCTGCCCGCCC	27	2744
1338473	H/Π	H/Π	59959	59978	GAGGCTTAAGTCTCAGGTCA	14	2745
1338550	H/Π	H/Π	27521	27540	TTGGCAGGTCCACCCTCCCC	55	2746
1338601	H/Π	H/Π	24347	24366	TTGTGTCACACACATGAGTC	32	2747
1338606	H/Π	H/Π	78954	78973	GTCTTGGTTTCCAATCATCA	29	2748
1338618	H/Π	H/Π	26888	26907	TTCAGGGTCATCCTCGAAGC	45	2749
1338642	H/Π	H/Π	71740	71759	TCGGTGGACCTTCCATCGCT	33	2750
1338659	H/Π	H/Π	38011	38030	CACAGATCCCACCTGTGTGT	58	2751
1338662	H/Π	H/Π	83387	83406	GGCGGATCCCAGCCTCTGCA	44	2752
1338673	H/Π	H/Π	47519	47538	ACCCGTCTGCTCAAACCATC	50	2753
1338682	H/Π	H/Π	57749	57768	TGCTCACTGACCCTGAGTCA	22	2754
1338688	H/Π	H/Π	62436	62455	CATCTCCCCAATAGCAGGGT	23	2755
1338729	H/Π	H/Π	51123	51142	CCAGGGTTTAATGATCCCCT	77	2756

1338733	Н/П	Н/П	21901	21920	GAGGAGCTAATGAAACAGCC	72	2757
1338741	Н/П	Н/П	18326	18345	CACTCCTGAACACTCAGGAA	58	2758
1338763	Н/П	Н/П	32443	32462	GATCTTGGCTCACCCAGATC	64	2759
1338935	Н/П	Н/П	90145	90164	ACCTTGCAAATATCCCAGGT	24	2760
1338946	Н/П	Н/П	55301	55320	CAAGGAGACCTCACTGCTCA	18	2761
1338986	Н/П	Н/П	28498	28517	AGGTTCTACCTACCAAGGGA	39	2762
1339001	4697	4716	95076	95095	CGTACAAACCAGTAAGGAAC	19	2763
1339017	Н/П	Н/П	20943	20962	TCTGTCCACTTCCTCCACCG	43	2764
1339035	Н/П	Н/П	31403	31422	TCATCCCCGCCATCTGCGGA	54	2765
1339047	Н/П	Н/П	86433	86452	GACACAGGTCCATAACCCAC	66	2766
1339054	Н/П	Н/П	73378	73397	AGAGAGACTCCACCTGTCCA	59	2767
1339056	Н/П	Н/П	46152	46171	CCGGAAGCTCCACACCAGC	88	2768
1339106	Н/П	Н/П	67589	67608	AGGGTCAGACCCTCTGAGCC	136	2769
1339119	Н/П	Н/П	65618	65637	GAGGTTTCTACAGCCACCGT	38	2770
1339253	Н/П	Н/П	54032	54051	CTACGGGTATGAAAAAGTCA	43	2771
1339294	Н/П	Н/П	30945	30964	GCTTTGATATATAAATCTTG	31	2772
1339306	Н/П	Н/П	25240	25259	GTCACGGGACAGCTCACCCA	40	2773
1339324	Н/П	Н/П	32165	32184	CAACACTGCCTTACTGTGAA	46	2774
1339383	Н/П	Н/П	48966	48985	GCAGAATTCTCCATTCCTGA	30	2775
1339390	Н/П	Н/П	20207	20226	AGGCAGACGACCCCTGGTCT	44	2776
1339394	Н/П	Н/П	19541	19560	AAAGTTGCCCCACTCCTGTAC	126	2777
1339407	Н/П	Н/П	35743	35762	TCTGAGACCCATCTGGGTCT	102	2778
1339458	Н/П	Н/П	68151	68170	CCTAGACAATCCACCCTGGA	78	2779
1339505	Н/П	Н/П	33412	33431	CGTTAGAGAATTACACAAAA	35	2780
1339524	Н/П	Н/П	93465	93484	ACACCAGCGCACACCTGCCA	38	2781
1339545	Н/П	Н/П	87546	87565	ACAGGCTACTCCCCCAGGC	49	2782
1339563	Н/П	Н/П	84924	84943	GCCCTTACTCATCAGTGGCC	57	2783
1339568	Н/П	Н/П	44274	44293	GGTGAGCTCCACCTCATGCC	47	2784
1339587	Н/П	Н/П	37093	37112	CACGAGTACCCTCTGCCAGC	38	2785
1339592	Н/П	Н/П	40421	40440	CACTCCAGAAGAACAACCT	83	2786
1339599	Н/П	Н/П	69368	69387	AACCCACACATCACTGGC	64	2787

Таблица 37

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080852	3842	3861	94221	94240	CCACCGTGTCTCACACGCT	18	49
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	19	283
1337273	Н/П	Н/П	72758	72777	ACCAGAGTCCCCACCGGAGC	45	2788

1337300	H/П	H/П	42401	42420	GGAGTGTCCCTCTGCACCCC	43	2789
1337306	759	778	59307	59326	AACAGGTTCCGCAGCGGCGG	18	2790
1337311	H/П	H/П	56477	56496	GCAGTCACCTCCCCTGCCT	58	2791
1337394	H/П	H/П	40304	40323	GCAGCTCCATTACCTCTGCT	35	2792
1337412	H/П	H/П	27292	27311	CGTGTCTTCTACATAAGCCAC	28	2793
1337414	H/П	H/П	20553	20572	CAAGCGGCACTTCCACCTTA	62	2794
1337453	H/П	H/П	53574	53593	CCACCCACCCTCATCGCGGC	50	2795
1337480	H/П	H/П	21634	21653	CATGTCCTGCTTAATGCCTG	33	2796
1337486	H/П	H/П	23714	23733	TGCATTTCACTCACTCAGGA	27	2797
1337502	H/П	H/П	62097	62116	GGAGACCCACCATCTCCCCA	54	2798
1337556	H/П	H/П	34992	35011	CTTCTGAGTCCAACTGGGA	66	2799
1337559	H/П	H/П	26544	26563	CAGACACTCAACTTGACCTC	48	2800
1337605	H/П	H/П	48770	48789	GCCCTGACCATCGCCCCACA	259	2801
1337689	H/П	H/П	43462	43481	GGCTCAGCTTCCCTCTCGCT	61	2802
1337699	H/П	H/П	77629	77648	AGGTGCCTCTAACATAGACA	46	2803
1337733	H/П	H/П	85486	85505	TTAGCAGCTAAAACGACACC	85	2804
1337744	H/П	H/П	93326	93345	GCACAGATCTTCATAGCAAC	25	2805
1337749	H/П	H/П	33852	33871	ATTCCATCCAGATATGGCTC	49	2806
1337767	H/П	H/П	18692	18711	GCGGTCCACCTCCTAATACC	37	2807
1337785	H/П	H/П	57198	57217	TTACTGAGCACCCTGCAGT	71	2808
1337839	H/П	H/П	36753	36772	AACGAACCCACAGCCACCG	48	2809
1337914	H/П	H/П	40864	40883	CACGCTGTCTAATCAGCTCC	44	2810
1337979	H/П	H/П	33014	33033	ATTCAATTGCTAAACCACAC	71	2811
1338023	H/П	H/П	47136	47155	CTCATTTGTTTATCTGGCAA	29	2812
1338097	H/П	H/П	58467	58486	TCTACTGACCCCTCTGGAAC	71	2813
1338125	H/П	H/П	45025	45044	GGAGCCCATTTCCCAAGTTC	50	2814
1338224	H/П	H/П	63220	63239	CCAGGTTTATGATCGAGGGA	18	2815
1338263	H/П	H/П	89659	89678	AAGGTCTTCACAGGCCACCT	29	2816
1338305	H/П	H/П	19228	19247	CCTTCCCTCTCATCCTATAG	77	2817
			19274	19293			
1338320	H/П	H/П	32379	32398	TCTGCTAATCCCCCTCACCA	54	2818
1338362	H/П	H/П	17757	17776	TTTACAAATCTTCATGGTCC	37	2819
1338588	4539	4558	94918	94937	AGGCTTTGCTTTAAAAGGTA	18	2820
1338612	2540	2559	79454	79473	TGCGGGATCTGTAGTAGGCC	51	2821
1338623	H/П	H/П	74292	74311	AGACTCTGCCACTCCTGCAC	52	2822
1338640	H/П	H/П	31727	31746	TGCAGACCCAACTTCCACTT	36	2823
1338736	H/П	H/П	66027	66046	TGACGAGGCTCCACTGCCTT	51	2824
1338745	H/П	H/П	71267	71286	GCACCATCACCCAACAGCAT	47	2825
1338787	H/П	H/П	78692	78711	CGGCCACAGATTATAACCCA	46	2826
1338808	H/П	H/П	67953	67972	GAATGGTCCACCCAGACGA	26	2827
1338832	H/П	H/П	84247	84266	ATGCATGTACCCCCACCAGC	47	2828

1338870	H/П	H/П	31129	31148	TTCAACTGCTCAGCGAACTT	45	2829
1338878	H/П	H/П	22305	22324	AGAGACATCCCCACCGCAAC	64	2830
1338910	H/П	H/П	76762	76781	ACATGGCCCCATACAGGCAC	56	2831
1338976	H/П	H/П	23017	23036	GCCCCATAAACCACTGCTG	41	2832
1339009	H/П	H/П	90957	90976	AAACAGGTCCCTCCCGAGCT	39	2833
1339026	H/П	H/П	18222	18241	CACTTCCTGCCCCAATATCGG	42	2834
1339034	H/П	H/П	45700	45719	GCGGCACACACTATAGCCTC	46	2835
1339075	H/П	H/П	69900	69919	GCTGACAGCTTCTCCTGGCC	39	2836
1339078	H/П	H/П	29823	29842	AGGATGGTCATCCTTCGGCT	24	2837
1339079	H/П	H/П	82053	82072	GGTGGTGCCCTTCATGGAGC	40	2838
1339089	H/П	H/П	49279	49298	GTCTGCTCACCTCACTTGCT	47	2839
1339139	H/П	H/П	48106	48125	TCTCCGAGCACCACCACAAA	69	2840
1339164	H/П	H/П	55785	55804	CAGAGCTCTAACACCTGGGA	11	2841
1339193	4329	4348	94708	94727	GCTGCTTCTAACTTCCAGAA	26	2842
1339197	H/П	H/П	50558	50577	TTGTCACTGTCCACCAGGGC	31	2843
1339203	H/П	H/П	51907	51926	TCCGTCACACCCAGCAGACA	48	2844
1339204	H/П	H/П	19887	19906	ATGCCAGACTCACCCAACCC	50	2845
1339233	H/П	H/П	39301	39320	GCCCAACCATCCCCAGAGGA	63	2846
1339237	H/П	H/П	60880	60899	GCTGGAGGCCCTCGCAGCTC	39	2847
1339240	H/П	H/П	8840	8859	GCTCAGAAAATGACCAACTC	40	2848
			37284	37303			
1339245	H/П	H/П	87149	87168	CCCGTATTCTTCCTGAAGAC	28	2849
1339257	H/П	H/П	75811	75830	CTGTTGTCCCCAGCAGGCCA	179	2850
1339273	H/П	H/П	68939	68958	GAACCTCTACCTTCAGCCCGT	48	2851
1339317	H/П	H/П	92695	92714	TCTGCCCCGTCTCTCCCTT	40	2852
1339366	H/П	H/П	24676	24695	GATGCTCTCACCAGGAGCCT	45	2853
1339387	H/П	H/П	30630	30649	GCTGCGGCCCTCACTCTCCG	51	2854
1339400	H/П	H/П	91720	91739	CTCCGACCTTTACTCCAGGC	24	2855
1339452	H/П	H/П	82963	82982	GACCCAAACTTCAAGCCACC	61	2856
1339485	H/П	H/П	54406	54425	CAGTTCTCCTTCTCAAATC	21	2857
1339495	H/П	H/П	87859	87878	CTGGGACCCATCTGGACCCC	32	2858
1339510	H/П	H/П	86300	86319	TGCCAGGCACCCATAGGTCA	21	2859
1339540	H/П	H/П	68401	68420	CTAGATGGTCCACCTGAAT	75	2860
1339555	H/П	H/П	65327	65346	TCAAGGGCTTTTACTGGTGC	22	2861
1339562	H/П	H/П	27832	27851	GCATATATTCAATCAACTTA	38	2862
1339627	H/П	H/П	37502	37521	GTTTCTGACCTCACTAGGCC	30	2863

Таблица 38

Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	20	283
1081057	Н/П	Н/П	67950 68546	67969 68565	TGGTCCACCCCAGACGATCC	13	161
1337381	Н/П	Н/П	17747	17766	TTCATGGTCCTCATGGATAC	24	2864
1337408	Н/П	Н/П	18201	18220	AGGATCTCCCAGGGCTGCCG	20	2865
1337413	4525	4544	94904	94923	AAGGTAAGTGTAATGATGTC	51	2866
1337438	Н/П	Н/П	39255	39274	AGCACCAGACACCAGCCCAA	51	2867
1337440	Н/П	Н/П	8835 37279	8854 37298	GAAAATGACCAACTCACTGG	81	2868
1337455	Н/П	Н/П	27237	27256	GGCCCTGTTCAAACACTATA	54	2869
1337524	Н/П	Н/П	90922	90941	TCAGGAGGCCCTTCAAGCTC	42	2870
1337553	Н/П	Н/П	47080	47099	AACATCGCCATTCCCAGAGT	101	2871
1337564	3839	3858	94218	94237	CCGTGTCCTCACACGTCCT	15	2872
1337634	Н/П	Н/П	85147	85166	GAGGCGGTACATCCACGGGC	50	2873
1337642	Н/П	Н/П	45676	45695	GCAGACGCATCCATTTCCTC	47	2874
1337651	4299	4318	94678	94697	ACAGCAAACAGCCCAGGGTC	46	2875
1337652	Н/П	Н/П	57161	57180	AGGGCACTCACCTGGATCGC	92	2876
1337994	Н/П	Н/П	31721	31740	CCCAACTTCCACTTTGCAAA	69	2877
1337999	Н/П	Н/П	32359	32378	CGTGTGGTCCCCCTCGCCAC	52	2878
1338069	Н/П	Н/П	82863	82882	TCCCTGTCCACACAGGGTCA	80	2879
1338086	Н/П	Н/П	33841	33860	ATATGGCTCCTACTCCACCT	47	2880
1338092	Н/П	Н/П	86291	86310	CCCATAGGTCAAAAAGGGCC	39	2881
1338100	Н/П	Н/П	24542	24561	CGAGGCATAAACACACTTAC	31	2882
1338179	Н/П	Н/П	60826	60845	ACCCTGCTTTCAGCTGGGCC	57	2883
1338182	Н/П	Н/П	37492	37511	TCACTAGGCCTCCATGCACC	60	2884
1338208	Н/П	Н/П	23015	23034	CCCTAAACCACCACTGCCCC	85	2885
1338264	Н/П	Н/П	26411	26430	TCTCTGGCCACCACAAGGCT	66	2886
1338288	Н/П	Н/П	78690	78709	GCCACAGATTATAACCCACA	66	2887
1338321	Н/П	Н/П	36574	36593	GACAAGAGAACATCTGTGCC	38	2888
1338335	Н/П	Н/П	31121	31140	CTCAGCGAACTTAATTATAT	39	2889
1338336	Н/П	Н/П	55749	55768	CCCTCCCCACCTACTGCGGA	44	2890
1338400	Н/П	Н/П	54394	54413	TCAAACCTCCTAGTGGGTT	21	2891
1338403	Н/П	Н/П	93323	93342	CAGATCTTCATAGCAACCCA	35	2892
1338425	Н/П	Н/П	20548	20567	GGCACTTCCACCTACCCAG	24	2893
1338434	Н/П	Н/П	18669	18688	GGCACACAACCCATGTGCCC	83	2894
1338438	Н/П	Н/П	42376	42395	CCCAAGTCCCATAAGATGCT	41	2895

1338471	H/П	H/П	34971	34990	TGCCGGAATCCTCACCCCTTA	40	2896
1338476	H/П	H/П	51894	51913	GCAGACAGCCGACCCAGCCT	50	2897
1338515	H/П	H/П	75728	75747	TGGGCTGTCATTACAGTGTG	36	2898
1338517	H/П	H/П	50534	50553	GGCTGTGACACCCAGTGGGT	45	2899
1338518	H/П	H/П	44948	44967	CCCAGAGGCACCAGCGGGTA	75	2900
1338576	H/П	H/П	76709	76728	ACATGCGCACAGAAATGAAC	80	2901
1338636	H/П	H/П	74163	74182	GGCAGAGTGCCTACTGCGCA	41	2902
1338657	H/П	H/П	66019	66038	CTCCACTGCCTTGCCACACA	24	2903
1338694	H/П	H/П	63147	63166	GGTGAATCAAAGCCAAGCCG	14	2904
1338818	H/П	H/П	82024	82043	AGAAAGCCAATTCCAGCTCA	66	2905
1338824	H/П	H/П	71123	71142	GCGCCCTGCCCCAGACGCAC	16	2906
			71163	71182			
			71283	71302			
1338826	H/П	H/П	89623	89642	CCTCTGAGTCTCCTTCGGGC	38	2907
1338886	H/П	H/П	59222	59241	GGCTCACCCACCGTGATGAT	65	2908
1338967	H/П	H/П	19884	19903	CCAGACTCACCCAACCCTAC	52	2909
1338999	H/П	H/П	77546	77565	TGTGGCTCTCCCTTGCAGAA	49	2910
1339081	H/П	H/П	62094	62113	GACCCACCATCTCCCCAGAA	61	2911
1339102	H/П	H/П	43242	43261	TGCATCTCCCGATATAGCCC	32	2912
1339117	H/П	H/П	65191	65210	GTCAGCGGCATCACTGTCCC	61	2913
1339184	H/П	H/П	56450	56469	GCAGGTGCCTTCCTTTGCCG	9	2914
1339192	H/П	H/П	91718	91737	CCGACCTTTACTCCAGGCCT	12	2915
1339201	H/П	H/П	68299	68318	CAGCCCACCCAGATGGTCC	42	2916
1339229	H/П	H/П	29746	29765	GTGGGCCCCACCTCTGTCCG	41	2917
1339242	H/П	H/П	21430	21449	CATGCATCCCCCGACATACA	52	2918
1339270	H/П	H/П	87844	87863	ACCCCAGCACATCCTGGCCT	41	2919
1339296	H/П	H/П	79253	79272	TCCCAGACCCCTCACCAAAC	103	2920
1339314	H/П	H/П	48099	48118	GCACCACCACAAAAGGAGA	64	2921
1339328	H/П	H/П	30557	30576	GGGAGATGCCTCCCACTTCC	69	2922
1339386	H/П	H/П	69863	69882	CCCATGGTGTCTCCTAGGGC	16	2923
1339412	H/П	H/П	92479	92498	GCTTCAGGCCTTTCGCACAC	17	2924
1339425	H/П	H/П	68901	68920	AGCAGCTGACTCTCCCGCCC	37	2925
1339459	H/П	H/П	33010	33029	AATTGCTAAACCACACTTTT	43	2926
1339473	H/П	H/П	48764	48783	ACCATCGCCCCACACTCCAC	69	2927
1339503	H/П	H/П	19224	19243	CCCTCTCATCCTATAGACAC	54	2928
			19270	19289			
1339548	H/П	H/П	40302	40321	AGCTCCATTACCTCTGCTCT	29	2929
1339556	H/П	H/П	49203	49222	TGACCAGACCCAGAAATCTC	66	2930
1339559	H/П	H/П	22303	22322	AGACATCCCCACCGCAACCC	69	2931
1339608	H/П	H/П	53303	53322	GCTCCAGCCTTTCGGTGGAC	9	2932
1339611	H/П	H/П	40862	40881	CGCTGTCTAATCAGCTCCCA	40	2933
1339623	H/П	H/П	27828	27847	ATATTCAATCAACTTAGGAC	61	2934
1339633	H/П	H/П	58431	58450	TGAAAGACCCTCTCTGGTCT	80	2935
1339634	H/П	H/П	84245	84264	GCATGTCACCCACAGCAG	61	2936
1339636	H/П	H/П	23675	23694	CCTGCCAGAACTTTTGGACA	41	2937
1339638	H/П	H/П	72652	72671	GGGTCAGCCCACAAGCCTCA	48	2938
1339661	H/П	H/П	87135	87154	GAAGACTCCCCTGAGCCTCT	12	2939

Пример 2. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на РНК KCNT1 человека *in vitro*, многократные дозы.

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Культивируемые клетки SH-SY5Y при плотности 20 000 клеток на лунку обрабатывали модифицированным олигонуклеотидом в различных дозах методом электропорации, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 ч из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК KCNT1 с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Набор праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека (прямая последовательность

GTCAACGTGCAGACCATGT,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; обратная последовательность

TCGCTCCCTCTTTTCTAGTTTG,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12; последовательность зонда

AGCTCACCCACCCTTCCAACATG,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13) использовали для измерения уровней РНК, представленных в табл. 39-42, а набор праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека (прямая последовательность

CAGGTGGAGTTTCTACGTCAA,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность

GAGAAGTTGAACAGCCGGAT,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда

TGATGAAGAACAGCTTGAGCCGCT,

обозначенная в данном документе как SEQ ID NO 16) использовали для измерения уровней РНК, представленных в табл. 43-60. В каждой таблице представлены результаты, полученные на отдельном аналитическом планшете. Уровни РНК KCNT1 были скорректированы относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента РНК KCNT1, по сравнению с необработанным контролем. Также представлена половина максимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) каждого модифицированного олигонуклеотида. IC_{50} рассчитывали с использованием линейной регрессии на логарифмическом/линейном графике данных в Excel. В некоторых случаях, когда невозможно надежно рассчитать IC_{50} , она обозначается как Н.Р. (Не рассчитано.)

Таблица 39

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

Соединение №	%UTC				IC50 (мкМ)
	94 нМ	375 нМ	1500 нМ	6000 нМ	
1080715	88	79	46	25	1,4
1080740	76	54	46	14	0,6
1080846	98	106	32	17	1,3
1080847	84	63	36	23	0,8
1080852	76	62	33	17	0,6
1080858	101	83	57	25	1,8
1080859	79	51	30	19	0,5

1080865	117	85	50	24	1,7
1080888	65	53	26	15	0,3
1080889	72	46	23	16	0,3
1080894	80	74	36	16	0,8
1080895	85	74	39	15	0,9
1080978	85	67	49	26	1,2
1080996	91	85	72	17	2,0
1081080	96	92	43	21	1,4
1081092	66	56	54	15	0,6
1081093	104	55	20	12	0,7
1081135	83	57	28	13	0,6
1081148	97	73	42	32	1,5

Таблица 40

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

Соединение №	%UTC				IC50 (мкМ)
	94 нМ	375 нМ	1500 нМ	6000 нМ	
1080722	106	109	48	36	2,6
1080723	90	54	28	13	0,6
1080741	98	111	61	35	3,5
1080753	135	108	62	26	2,6
1080818	76	53	41	19	0,6
1080854	100	74	44	16	1,1
1080878	71	53	31	15	0,4
1080890	86	77	44	25	1,3
1080896	83	88	49	22	1,4
1080902	112	92	46	18	1,5
1080992	75	84	72	42	.H.P.
1081040	88	88	40	14	1,1
1081052	76	68	32	20	0,7
1081057	72	61	24	16	0,5
1081076	76	77	55	26	1,5
1081100	81	75	31	12	0,7
1081136	94	72	46	16	1,1
1081147	79	74	34	13	0,8
1081148	105	89	56	25	2,0

Таблица 41

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

Соединение №	%UTC				IC50 (мкМ)
	94 нМ	375 нМ	1500 нМ	6000 нМ	
1080706	97	59	58	29	1,5
1080806	131	138	126	71	.Н.Р.
1080819	69	67	59	29	1,5
1080831	115	71	37	37	1,6
1080855	53	39	33	16	0,1
1080862	77	41	15	9	0,3
1080891	76	52	29	16	0,5
1080892	140	66	33	9	1,1
1080903	97	55	31	19	0,8
1080944	120	123	103	85	.Н.Р.
1080952	132	76	53	23	1,7
1080962	80	122	76	43	.Н.Р.
1081016	98	95	77	59	.Н.Р.
1081023	80	91	38	31	1,5
1081028	104	112	72	29	3,4
1081064	107	97	55	33	2,5
1081089	88	66	28	15	0,7
1081107	84	82	52	36	2,2
1081148	88	79	66	23	1,9

Таблица 42

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

Соединение №	%UTC				IC50 (мкМ)
	94 нМ	375 нМ	1500 нМ	6000 нМ	
1080707	101	96	74	29	3,2
1080720	99	57	26	15	0,7
1080779	74	87	46	21	1,2
1080821	92	91	63	18	1,8
1080844	107	111	47	40	2,9
1080851	95	50	23	9	0,6
1080856	103	52	40	24	1,0
1080857	97	61	32	16	0,8
1080863	99	56	33	16	0,8
1080958	96	95	62	41	3,8
1080976	91	100	66	33	3,3
1080977	163	92	60	18	2,0
1081043	81	67	41	16	0,8
1081048	124	120	67	33	3,4
1081072	105	89	69	47	5,4
1081084	111	75	28	21	1,1
1081085	67	56	29	8	0,4
1081145	77	44	24	11	0,4
1081148	114	89	50	34	2,2

Таблица 43

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	110	52	35	36	1,0
1337226	65	49	35	23	0,3
1337327	58	38	19	23	0,1
1337329	62	47	25	15	0,2
1337332	75	36	24	7	0,3
1337575	84	65	30	13	0,6
1338042	99	56	28	6	0,6
1338312	90	62	22	11	0,5
1338475	78	37	31	9	0,3
1338533	44	48	37	16	< 0,1
1338584	109	58	29	24	0,8
1339151	97	88	47	26	1,4
1339156	93	70	19	24	0,7
1339160	89	87	39	26	1,1
1339168	91	83	47	33	1,5
1339194	89	59	28	16	0,6
1339451	95	77	41	21	1,0
1339481	77	47	16	8	0,3
1339491	85	60	48	14	0,7

Таблица 44

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	312 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	82	49	22	19	0,4
1337259	76	67	41	12	0,6
1337266	88	63	34	14	0,6
1337483	67	56	36	26	0,4
1337702	78	65	36	22	0,6
1337728	69	63	29	16	0,4
1337794	84	32	12	3	0,2
1337803	81	46	23	7	0,3
1338185	66	60	34	22	0,4
1338229	64	44	20	13	0,2
1338679	103	90	52	36	2,0
1338911	87	68	35	17	0,7
1338969	78	50	32	10	0,4
1339055	92	58	29	16	0,6
1339128	95	88	56	26	1,6
1339372	86	50	23	9	0,4
1339479	83	56	27	22	0,5
1339525	65	46	14	14	0,2
1339573	91	72	35	29	1,0

Таблица 45

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	312 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	110	49	22	23	0,7
1080862	73	42	23	17	0,3
1080878	84	68	36	22	0,7
1337279	98	81	52	20	1,2
1337488	83	82	35	15	0,8
1337603	98	73	24	15	0,7
1337640	102	77	48	25	1,2
1337648	59	32	25	14	0,1
1337681	73	69	43	10	0,6
1337837	77	81	35	14	0,7
1337916	91	72	46	17	0,9
1338005	94	70	30	21	0,8
1338107	97	71	35	21	0,9
1338237	84	65	33	18	0,6
1338313	79	52	32	12	0,4
1338333	81	62	33	16	0,6
1338427	100	85	31	19	0,9
1338577	111	52	31	25	0,8
1339030	105	75	32	23	1,0

Таблица 46

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	85	48	22	14	0,4
1081085	73	31	13	7	0,2
1337229	112	91	64	28	2,1
1337304	72	38	15	6	0,2
1337393	125	72	20	11	0,8
1337500	96	49	28	16	0,5
1337618	57	35	10	9	0,1
1337714	106	63	39	14	0,8
1338087	83	71	32	11	0,6
1338188	84	75	50	30	1,3

1338537	77	46	36	20	0,4
1338574	75	56	43	15	0,5
1338660	88	70	24	6	0,5
1338686	87	57	26	8	0,5
1338800	60	35	10	4	0,1
1338887	107	86	54	27	1,6
1338990	97	72	39	27	1,0
1339227	76	42	22	7	0,3
1339431	101	40	18	12	0,4

Таблица 47

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	73	46	19	21	0,3
1337542	51	40	17	7	0,1
1337683	75	42	14	5	0,2
1337722	78	49	27	11	0,4
1337814	52	37	26	12	0,1
1337976	105	57	25	18	0,7
1338215	76	48	29	13	0,4
1338315	71	46	26	7	0,3
1338356	78	50	23	11	0,4
1338442	64	49	18	12	0,2
1338453	69	73	24	8	0,4
1338784	76	54	24	17	0,4
1338789	90	64	25	10	0,5
1338823	87	70	37	29	0,9
1338830	101	76	42	28	1,2
1339073	78	38	18	15	0,3
1339312	73	50	22	17	0,3
1339437	60	41	26	19	0,2
1339529	61	53	20	14	0,2

Таблица 48

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	106	58	64	39	2,1
1337285	79	70	39	32	0,9
1337334	98	80	59	40	2,5
1337447	103	99	65	32	2,5
1337827	91	86	49	20	1,2
1337899	77	57	18	15	0,4
1337919	92	83	64	35	2,5
1338010	79	57	35	37	0,7
1338094	93	85	68	26	1,9
1338199	93	65	48	18	0,9
1338226	113	94	73	33	2,8
1338504	76	54	28	9	0,4
1339039	99	107	62	38	3,1
1339072	87	77	53	33	1,6
1339318	78	50	50	20	0,6
1339436	88	82	48	37	1,7
1339456	106	88	51	31	1,7
1339609	123	113	59	38	2,8
1339639	93	72	45	29	1,2

Таблица 49

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	102	51	33	15	0,6
1080889	65	48	28	8	0,3
1337223	93	49	23	6	0,4
1337278	91	92	59	33	2,2
1337320	78	40	21	3	0,3
1337449	140	63	29	26	1,1
1337501	83	47	19	8	0,3
1337724	89	69	41	15	0,8
1338119	90	86	64	25	1,8
1338307	105	97	45	18	1,3
1338473	94	50	31	11	0,5
1338485	80	60	24	15	0,5
1338564	113	96	45	14	1,2
1338719	71	42	21	7	0,2
1338862	95	62	25	11	0,6
1338924	80	49	19	17	0,4
1339021	84	52	19	13	0,4
1339258	94	59	11	6	0,4
1339432	79	35	15	11	0,2

Таблица 50

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
855082	79	51	30	15	0,4
1080855	109	74	30	23	1,0
1337509	60	37	19	15	0,1
1337596	96	53	36	14	0,6
1337786	76	62	32	22	0,5
1338586	97	80	44	18	1,0
1338646	71	62	31	18	0,5
1338682	95	83	33	14	0,8
1338688	97	73	25	12	0,7
1338691	76	56	21	16	0,4
1338922	113	77	46	17	1,1
1338931	118	76	34	30	1,2
1338935	83	60	25	14	0,5
1338945	78	43	27	10	0,3
1338946	86	76	32	11	0,7
1338953	88	62	21	8	0,5
1339001	67	40	25	17	0,2
1339369	59	42	18	9	0,1
1339370	83	50	18	6	0,4

Таблица 51

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	103	51	38	14	0,7
1337426	84	64	38	14	0,6
1337591	109	57	28	16	0,7
1337697	47	29	19	11	< 0,1
1337777	63	44	27	18	0,2
1337784	83	63	41	25	0,8
1337997	102	81	53	37	1,9
1338036	77	40	22	10	0,3
1338147	95	69	30	17	0,7
1338351	85	51	39	26	0,6
1338690	78	49	28	18	0,4
1338751	65	47	27	17	0,2
1338795	65	35	16	26	0,1
1338843	75	64	35	12	0,5
1338895	85	75	47	22	1,0
1338936	60	39	17	15	0,1
1339278	81	51	30	9	0,4
1339351	77	59	33	12	0,5
1339496	79	50	30	4	0,4

Таблица 52

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	99	44	27	14	0,5
1337314	107	75	26	7	0,7
1337421	108	75	54	22	1,3
1337445	87	48	19	10	0,4
1337482	111	52	31	17	0,7
1337757	121	76	29	12	0,9
1337812	107	97	37	16	1,1
1337825	75	50	29	6	0,3
1338068	119	95	64	30	2,2
1338116	88	78	35	8	0,7
1338378	87	72	32	9	0,6
1338491	78	28	12	2	0,2
1338650	84	51	26	8	0,4
1338742	112	66	25	10	0,7
1339058	95	61	36	18	0,7
1339191	113	90	62	28	1,9
1339308	87	45	19	7	0,4
1339329	84	51	27	13	0,4
1339531	96	69	32	13	0,7

Таблица 53

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	101	57	32	21	0,7
1080859	91	62	39	25	0,8
1337299	113	75	29	16	0,9
1337356	101	104	73	34	3,3
1337442	86	53	31	17	0,5
1337505	78	54	23	7	0,4
1338008	99	79	60	27	1,6
1338151	67	54	22	16	0,3
1338382	120	70	52	26	1,4
1338437	89	72	59	33	1,7
1338454	97	53	41	18	0,7
1338624	97	87	60	28	1,8
1338681	92	63	37	9	0,6

1338912	112	72	38	37	1,4
1339049	85	52	27	15	0,5
1339110	91	65	43	13	0,7
1339112	113	71	29	14	0,8
1339360	86	72	33	14	0,7
1339416	94	93	53	27	1,6

Таблица 54

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	113	59	29	20	0,8
1337294	77	55	24	22	0,4
1337416	75	50	22	8	0,3
1337459	55	32	17	13	0,1
1337761	90	73	35	16	0,8
1337832	91	63	18	21	0,6
1338096	91	53	30	12	0,5
1338233	76	57	23	21	0,4
1338344	88	78	44	16	0,9
1338416	82	67	38	15	0,6
1338458	86	47	31	17	0,5
1338778	82	47	27	17	0,4
1338809	78	63	41	17	0,6
1338841	35	23	12	7	< 0,1
1338904	105	80	42	18	1,1
1339418	75	88	53	25	1,4
1339513	74	46	17	16	0,3
1339517	50	30	17	7	< 0,1
1339581	86	49	24	21	0,5

Таблица 55

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	84	49	35	14	0,5
1337235	70	44	30	22	0,3
1337374	103	81	44	23	1,2
1337379	83	63	46	25	0,9
1337566	54	46	19	11	0,1
1337841	77	66	44	19	0,7
1337870	73	47	23	6	0,3
1338013	62	33	14	6	0,1

1338170	77	66	32	18	0,6
1338184	104	98	52	26	1,7
1338337	89	88	73	37	3,6
1338484	84	77	50	24	1,1
1338891	67	45	25	14	0,2
1338991	82	73	47	24	1,0
1339152	83	44	27	20	0,4
1339254	68	55	27	15	0,3
1339315	71	52	23	11	0,3
1339401	88	42	36	16	0,5
1339493	72	62	33	10	0,4

Таблица 56

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	117	37	14	10	0,5
1337282	80	64	28	14	0,5
1337399	47	54	29	10	0,1
1337637	88	52	34	14	0,5
1337940	64	36	20	13	0,2
1337972	96	49	21	7	0,5
1338045	85	56	42	14	0,6
1338190	78	54	23	6	0,4
1338630	78	50	12	4	0,3
1338994	73	64	24	12	0,4
1339000	67	37	17	4	0,2
1339041	63	39	11	7	0,2
1339092	85	56	24	5	0,4
1339188	145	99	43	12	1,3
1339247	81	58	17	10	0,4
1339255	83	51	17	8	0,4
1339409	72	40	21	9	0,2
1339532	66	65	17	3	0,3
1339612	50	25	19	7	< 0,1

Таблица 57

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	77	42	29	19	0,3
1081135	93	38	35	11	0,5
1337627	69	39	25	11	0,2

1337706	77	102	39	20	1,1
1337715	72	74	48	27	1,0
1337783	98	71	41	18	0,9
1337867	80	70	43	22	0,8
1337970	86	41	6	9	0,3
1338319	69	47	33	17	0,3
1338510	103	82	56	24	1,5
1338524	90	73	43	27	1,0
1338652	72	64	36	10	0,5
1338693	74	65	36	21	0,6
1338850	96	76	30	24	0,9
1338925	100	98	60	14	1,5
1339068	94	86	49	25	1,4
1339195	88	52	22	12	0,4
1339335	69	42	18	11	0,2
1339643	72	47	25	16	0,3

Таблица 58

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080740	120	67	34	13	0,9
1080818	104	76	31	14	0,8
1080855	66	58	25	29	0,4
1337252	90	75	52	20	1,1
1337265	72	62	33	28	0,6
1337460	99	90	64	49	4,7
1337518	96	62	56	15	0,9
1337657	76	56	21	23	0,4
1337792	112	91	44	51	2,7
1337887	73	53	33	12	0,4
1337982	101	90	36	16	1,0
1338366	94	112	51	23	1,7
1338394	117	104	85	46	> 5,0
1338692	83	59	27	19	0,5
1338740	90	64	45	23	0,9
1338894	81	67	51	23	0,9
1339012	116	73	28	20	0,9
1339236	105	43	21	8	0,5
1339572	105	71	35	43	1,4

Таблица 59

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью
набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080852	117	69	40	55	2,3
1080855	109	69	45	31	1,3
1081145	84	63	48	19	0,8
1337306	99	80	44	26	1,2
1337504	82	52	41	13	0,5
1337897	115	84	53	29	1,6
1338224	95	64	34	20	0,7
1338246	95	95	63	38	2,9
1338588	69	58	36	23	0,5
1338965	95	97	43	19	1,2
1339078	81	56	50	28	0,9
1339164	78	40	21	12	0,3
1339184	79	53	22	22	0,4
1339400	89	69	33	23	0,8
1339485	113	70	31	14	0,8
1339510	121	79	51	28	1,5
1339555	139	87	37	23	1,3
1339608	92	38	17	12	0,4
1339620	115	72	52	22	1,3

Таблица 60

Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека
модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора
праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC ₅₀ мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	165	60	35	16	1,1
1081057	69	49	20	14	0,3
1337330	106	78	33	24	1,0
1337408	86	55	20	18	0,5
1337564	61	48	32	18	0,2
1337635	51	28	7	13	< 0,1
1337932	53	40	23	11	0,1
1338428	110	83	51	39	2,0
1338599	92	73	35	22	0,8
1338694	85	51	26	20	0,5
1338704	103	53	25	8	0,5
1338824	94	47	24	9	0,4
1339192	69	51	58	19	0,6
1339291	69	43	24	25	0,3
1339376	86	90	51	21	1,3
1339386	96	43	25	7	0,4
1339412	80	50	35	13	0,4
1339504	79	66	57	25	1,1
1339661	63	22	26	29	< 0,1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеотидных оснований 5'-GCATCCATTTAATAGAAGTT-3' (SEQ ID NO: 1188), где модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент 5'-eeeeeddddddddeeee-3', где е представляет собой 2'-O(CH₂)₂ОСН₃ рибозильный сахарный фрагмент; и d представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент; и где модифицированный олигонуклеотид имеет мотив межнуклеозидной связи 5'-sooooooossssssooss-3', где s представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и o представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, и где каждый С представляет собой 5-метилцитозинное нуклеобазирование.
2. Модифицированный олигонуклеотид по п.1, представляющий собой соль.
3. Модифицированный олигонуклеотид по п.2, представляющий собой натриевую соль, калиевую соль, или их комбинацию.
4. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид по п.1, содержащее конъюгатную группу.
5. Популяция модифицированных олигонуклеотидов по п.1, где все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.
6. Популяция олигомерных соединений по п.4, где все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.
7. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из пп.1-3 и фармацевтически приемлемый разбавитель.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость или фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ).
9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция

состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит по существу из модифицированного олигонуклеотида и ФСБ.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по п.4 и фармацевтически приемлемый разбавитель.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость или фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ).

13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит по существу из олигомерного соединения и искусственной спинномозговой жидкости.

14. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит по существу из олигомерного соединения и ФСБ.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию модифицированных олигонуклеотидов по п.5 и фармацевтически приемлемый разбавитель.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость или фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ).

17. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит по существу из популяции модифицированных олигонуклеотидов и искусственной спинномозговой жидкости.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию олигомерных соединений по п.6 и фармацевтически приемлемый разбавитель.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость или фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ).

20. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит по существу из популяции олигомерных соединений и искусственной спинномозговой жидкости.

