

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044985**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.18

(21) Номер заявки
202190299

(22) Дата подачи заявки
2019.07.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/712* (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ATXN2**

(31) **62/703,240**

(32) **2018.07.25**

(33) **US**

(43) **2021.06.11**

(86) **PCT/US2019/043424**

(87) **WO 2020/023737 2020.01.30**

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

(72) Изобретатель:
**Фрайер Сьюзан М., Сингх Приям,
Риго Фрэнк, Джафар-Неджд
Паймаан, Кордашевич Холли (US)**

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

(56) **WO-A1-2015143246**

BECKER et al. "Therapeutic reduction of ataxin 2 extends lifespan and reduces pathology in TDP-43 mice", Nature, 20 April 2017 (20.04.2017), Vol. 544, Pgs. 367-371, entire document

US-A1-20170175113

WO-A1-2015143245

KEISER et al. "RNAi Prevents and Reverses Phenotypes Induced by Mutant Human Ataxin-1", Annals of Neurology, 02 November 2016 (02.11.2016), Vol. 80, Pgs. 754-765, entire document

(57) В изобретении предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК ATXN2 в клетке или организме животного и, в некоторых случаях, для снижения количества белка атаксин-2 в клетке или организме животного. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и признаки включают атаксию, нейропатию и образование агрегатов. Такие нейродегенеративные заболевания включают спиноцереbellлярную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и паркинсонизм.

B1

044985

044985

B1

Перечень последовательностей

Настоящая заявка была подана вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей предоставлен в виде файла под названием BIOL0321WOSEQ_ST25.txt, созданного 11 июля 2019 г., который имеет размер 847 КБ. Информация, содержащаяся в электронном формате перечня последовательностей, включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК АТХN2 в клетке или организме животного и, в некоторых случаях, для снижения количества белка атаксин-2 в клетке или организме животного. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и признаки включают атаксию, нейропатию и образование агрегатов. Такие нейродегенеративные заболевания включают спиноцереbellарную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) и паркинсонизм.

Уровень техники

Спиноцереbellарная атаксия 2 типа (SCA2) представляет собой аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей функции и клеток нейронов мозжечка, ствола головного мозга и спинного мозга. Причиной SCA2 является экспансия CAG в гене АТХN2, приводящая к экспансии полиглутамина (polyQ) в белке атаксин-2. Пациенты с SCA2 характеризуются прогрессирующей мозжечковой атаксией, медленными саккадическими движениями глаз и другими неврологическими особенностями, такими как невропатия (Pulst, S.M. (ed.), *Genetics of Movement Disorders*. Elsevier, Inc., Amsterdam, 2003, pp. 19-34.). Умеренная экспансия CAG в гене АТХN2 также связана с паркинсонизмом или боковым амиотрофическим склерозом (БАС), которые невозможно отличить от идиопатических форм данных заболеваний (Kim et al., *Arch. Neurol.*, 2007, 64: 1510-1518; Ross et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2011, 20: 3207-3212; Corrado et al., *Hum. Genet.*, 2011, 130: 575-580; Elden et al., *Nature*, 2010, 466: 1069-1075; Van Damme et al., *Neurology*, 2011, 76: 2066-2072).

Патогенные функции белков заболевания polyQ, которые возникают при экспансии polyQ, могут быть связаны с повышением токсичности, ассоциированной с развитием внутриядерных телец включения или с растворимыми токсическими олигомерами (Lajoie et al., *PLoS One*, 2011, 5: e15245). В то время как мозг пациентов с SCA2 характеризуется потерей клеток Пуркинье, в клетках Пуркинье SCA2 отсутствуют тельца включения, что указывает на то, что атаксин-2 с экспансией polyQ может вызывать токсичность, не связанную с образованием телец включения (Huynh et al., *Ann. Neurol.*, 1999, 45: 232-241). Функции, полученные с помощью атаксина-2 с экспансией polyQ, могут включать аномальное накопление в тельцах Гольджи (Huynh et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12: 1485-1496), прирост нормальных функций (Duvick et al., *Neuron*, 2010, 67: 929-935) и секвестирование факторов транскрипции (ФТ) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, как и в случае других белков polyQ (Yamanaka et al., *Methods Mol. Biol.*, 2010: 648, 215-229; Koshy et al., *Hum. Mol. Genet.*, 1996, 5: 1311-1318; Burke et al., *Nat. Med.*, 1996, 2: 347-350). Были охарактеризованы некоторые нормальные функции атаксина-2. Атаксин-2 присутствует в стрессовых гранулах и Р-телецах, что указывает на функции секвестрации мРНК и регуляции трансляции белков во время стресса (Nonhoff et al., *Mol. Biol. Cell*, 2007, 18: 1385-1396). Сверхэкспрессия атаксина-2 препятствует сборке Р-телец, тогда как недостаточная экспрессия препятствует сборке стрессовых гранул (Nonhoff et al., *Mol. Biol. Cell*, 2007, 18: 1385-1396). Взаимодействия с полиА-связывающим белком 1, фактором сплайсинга РНК А2BP1/Fox1 и полирибосомами дополнительно поддерживает роль атаксина-2 в метаболизме РНК (Shibata et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2000, 9: 1303-1313; Ciosk et al., *Development*, 2004, 131: 4831-4841; Satterfield et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2006, 15: 2523-2532). Атаксин-2 является регулятором интернализации и передачи сигналов рецептора EGF посредством его взаимодействий с киназой семейства SRC и эндоцитарным белком CIN85 (Nonis et al., *Cell Signal.*, 2008, 20: 1725-1739). Атаксин-2 также взаимодействует со связанным с БАС белком TDP-43 РНК-зависимым образом, а семейный и спорадический БАС ассоциируется с возникновением экспансии длинных нормальных CAG-повторов в гене АТХN2 (Elden et al., *Nature*, 2010, 466: 1069-1075; Van Damme et al., *Neurology*, 2011, 76: 2066-2072).

На данный момент наблюдается недостаток удовлетворительных вариантов для лечения нейродегенеративных заболеваний. Следовательно, целью данного изобретения является обеспечение способов для лечения таких заболеваний.

Сущность изобретения

В данном документе предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК АТХN2 и, в определенных вариантах осуществления, для снижения количества белка атаксин-2 в клетке или организме животного. В определенных вариантах осуществления животное имеет нейродегенеративное заболевание. В определенных вариантах осуществления у животного наблюдается спиноцереbellарная атаксия 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) или паркинсонизм. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения экспрессии РНК АТХN2, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение содержит модифицированный олигонуклеотид.

Также предложены способы, применимые для ослабления по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления нейродегенера-

тивное заболевание представляет собой SCA2, БАС или паркинсонизм. В определенных вариантах осуществления симптомы и признаки включают атаксию, нейропатию и образование агрегатов. В определенных вариантах осуществления, ослабление этих симптомов приводит к улучшению двигательной функции, уменьшению невропатии и уменьшению количества агрегатов.

Подробное описание изобретения

Следует понимать, что как вышеприведенное общее описание, так и нижеприведенное подробное описание являются лишь иллюстративными и пояснительными и не являются ограничительными. В данном документе употребление форм единственного числа включает также и множественное число, если явно не указано иное. В контексте данного документа употребление "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, употребление термина "включающий", а также других форм, таких как "включает" и "включенный", является неограничивающим. Кроме того, такие термины, как "элемент" или "компонент" охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены исключительно в целях упорядочения, и их не следует воспринимать как ограничивающие заявленный предмет изобретения. 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 даны конкретные определения, номенклатура, используемая в связи с описанными в данном документе процедурами и методами аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, хорошо известна и широко используется в данной области техники. Там, где это разрешено, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации и другие данные, упоминаемые в описании, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Если не указано иное, следующие термины имеют следующие значения:

В контексте данного документа термин "2'-дезоксинуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-Н(Н) дезоксирибозильный сахарный фрагмент, встречающийся в природных дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное нуклеоснование или может содержать нуклеоснование РНК (урацил).

В контексте данного документа термин "2'-замещенный нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-замещенный сахарный фрагмент. В контексте данного документа 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 метильной группой, присоединенной в положении 5. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное нуклеоснование.

В контексте данного документа термин "введение" означает применение фармацевтического агента к животному.

В контексте данного документа термин "животное" означает человека или отличное от человека животное.

В контексте данного документа 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 снижение 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.

В контексте данного документа термин "антисмысловое соединение" означает олигомерное соединение, способное обеспечить по меньшей мере один вид антисмысловой активности.

В контексте данного документа 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 проявления симптома, или задержку начала проявления, или замедление прогрессирования симптома в контексте тяжести или частоты. В определенных вариантах осуществления симптом или признак представляет собой атаксию, нейропатию и образование агрегатов. В определенных вариантах осуществления ослабление этих симптомов приводит к улучшению двигательной функции, снижению степени невропатии или снижению количества агрегатов.

В контексте данного документа термин "бициклический нуклеозид" или "BNA" означает нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.

В контексте данного документа термин "бициклический сахар" или "бициклический сахарный фрагмент" означает модифицированный сахарный фрагмент, содержащий два кольца, причем второе кольцо образовано посредством мостика, соединяющего два атома в первом кольце, с образованием, та-

ким образом, бициклической структуры. В определенных вариантах осуществления первое кольцо бициклического сахарного фрагмента представляет собой фуранозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент не содержит фуранозильный фрагмент.

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

В контексте данного документа термин "комплементарный" по отношению к олигонуклеотиду означает, что по меньшей мере 70% нуклеоснований олигонуклеотида или одной или более его областей и нуклеоснований другой нуклеиновой кислоты или одной или более ее областей способны к образованию водородных связей между собой, когда последовательность нуклеоснований олигонуклеотида и другая нуклеиновая кислота выровнены в противоположных направлениях. Комплементарные нуклеоснования означают нуклеоснования, которые способны образовывать водородные связи друг с другом. Комплементарные пары нуклеоснований включают аденин (А) и тимин (Т), аденин (А) и урацил (U), цитозин (С) и гуанин (G), 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G). Комплементарные олигонуклеотиды и/или нуклеиновые кислоты не обязательно должны иметь комплементарные нуклеоснования в каждом нуклеозиде. Точнее, допускаются некоторые несовпадения. В контексте данного документа термин "полностью комплементарный" или "на 100% комплементарный" по отношению к олигонуклеотидам означает, что олигонуклеотиды комплементарны другому олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте в каждом нуклеозиде олигонуклеотида.

В контексте данного документа термин "конъюгированная группа" означает группу атомов, которая непосредственно присоединена к олигонуклеотиду. Конъюгированные группы включают конъюгированный фрагмент и конъюгационный линкер, который соединяет конъюгированный фрагмент с олигонуклеотидом.

В контексте данного документа термин "конъюгационный линкер" означает одинарную связь или группу атомов, содержащую по меньшей мере одну связь, которая соединяет конъюгированный фрагмент с олигонуклеотидом.

В контексте данного документа термин "конъюгированный фрагмент" означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду через конъюгационный линкер.

Используемый в данном документе термин "смежный" в контексте олигонуклеотида относится к нуклеозидам, нуклеоснованиям, сахарным фрагментам или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, "смежные нуклеоснования" означают нуклеоснования, которые непосредственно примыкают друг к другу в последовательности.

В контексте данного документа термин "затрудненный этил" или "сEt", или "сEt-модифицированный сахар" означает β-D-рибозильный бициклический сахарный фрагмент, в котором второе кольцо бициклического сахара образовано посредством мостика, соединяющего 4'-углерод и 2'-углерод β-D-рибозильного сахарного фрагмента, при этом мостик имеет формулу 4'-CH(CH₃)-O-2', а метальная группа мостика находится в S-конфигурации.

В контексте данного документа термин "сEt-нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий сEt-модифицированный сахар.

В контексте данного документа термин "хирально обогащенная популяция" означает множество молекул с идентичной молекулярной формулой, при этом количество или процентное содержание молекул в популяции, которые имеют конкретную стереохимическую конфигурацию в конкретном хиральном центре, превышает количество или процентное содержание молекул, которые ожидаемо бы имели такую же конкретную стереохимическую конфигурацию в таком же конкретном хиральном центре в популяции, если бы конкретный хиральный центр был стереослучайным. Хирально обогащенные популяции молекул, имеющих несколько хиральных центров внутри каждой молекулы, могут содержать один или более стереослучайных хиральных центров. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой соединения, содержащие модифицированные олигонуклеотиды.

В контексте данного документа термин "гэпмер" означает модифицированный олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, содержащую множество нуклеозидов, которые подвержены расщеплению РНКазой 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 "гэпом", а внешние области могут называться "крыльями". Если не указано иное, "гэпмер" относится к сахарному мотиву. Если не указано иное, сахарные фрагменты нуклеозидов гэпа гэпмера представляют собой немодифицированный 2'-дезоксирибозил. Таким образом, термин "МОЕ-гэпмер" указывает на гэпмер, имеющий сахарный мотив из 2'-МОЕ-нуклеозидов в обоих крыльях и гэп из 2'-дезоксинуклеозидов. Если не указано иное, МОЕ-гэпмер может содержать одну или более модифицированных межнуклеозидных связей и/или одно или более модифицированных нуклеоснований, и такие модификации необязательно соответствуют паттерну гэпмера сахарных модификаций.

В контексте данного документа термин "область горячих точек" представляет собой ряд нуклеоснований в целевой нуклеиновой кислоте, подверженных опосредованному олигомерным соединением

снижению количества или активности целевой нуклеиновой кислоты.

В контексте данного документа термин "гибридизация" означает спаривание или отжиг комплементарных олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Не ограничиваясь конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридизации включает образование водородных связей, которое может представлять собой образование Уотсон-Криковских, Хугстиновских и обратных Хугстиновских водородных связей между комплементарными нуклеосообразованиями.

В контексте данного документа термин "межнуклеозидная связь" представляет собой ковалентную связь между смежными нуклеозидами в олигонуклеотиде. В контексте данного документа термин "модифицированная межнуклеозидная связь" означает любую межнуклеозидную связь, отличную от фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. "Тиофосфатная межнуклеозидная связь" представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода фосфодиэфирной межнуклеозидной связи замещен атомом серы.

В контексте данного документа термин "линкер-нуклеозид" означает нуклеозид, который прямо или непрямо связывает олигонуклеотид с конъюгированным фрагментом. Линкер-нуклеозиды расположены внутри конъюгационного линкера в олигомерном соединении. Линкер-нуклеозиды считаются частью олигонуклеотидной части олигомерного соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

В контексте данного документа 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 "несовпадающее" или "некомплементарное" относится к нуклеосообразию первого олигонуклеотида, которое не является комплементарным соответствующему нуклеосообразию второго олигонуклеотида или целевой нуклеиновой кислоты, когда первый и второй олигонуклеотиды выровнены.

В контексте данного документа "МОЕ" означает метоксиэтил. "2'-МОЕ" или "2'-МОЕ-модифицированный сахар" означает группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃ вместо 2'-ОН группы фрагмента рибозильного сахара. В контексте данного документа термин "2'-МОЕ-нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ-модифицированный сахар.

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

В контексте данного документа термин "нейродегенеративное заболевание" означает состояние, характеризующееся прогрессирующей потерей функции или структуры, включая потерю двигательной функции и гибель нейронов. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой спиноцеребеллярную атаксию 2 типа (SCA2), боковой амиотрофический склероз (БАС) или паркинсонизм.

В контексте данного документа термин "нуклеосообразование" означает немодифицированное нуклеосообразование или модифицированное нуклеосообразование. 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 нуклеосообразование" представляет собой группу атомов, отличных от немодифицированных А, Т, С, U или G, способных к спариванию с по меньшей мере одним немодифицированным нуклеосообразованием. "5-метилцитозин" представляет собой модифицированное нуклеосообразование. Универсальное основание представляет собой модифицированное нуклеосообразование, которое может спариваться с любым из пяти немодифицированных нуклеосообразий. В контексте данного документа термин "последовательность нуклеосообразий" означает порядок смежных нуклеосообразий в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде, не зависящий от какой-либо модификации сахара или модификации межнуклеозидной связи.

В контексте данного документа термин "нуклеозид" означает соединение, содержащее нуклеосообразование и сахарный фрагмент. Нуклеосообразование и сахарный фрагмент независимо являются немодифицированными или модифицированными. В контексте данного документа термин "модифицированный нуклеозид" означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеосообразование и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают нуклеозиды, в которых отсутствует нуклеосообразование. "Связанные нуклеозиды" представляют собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывную последовательность (т.е. между связанными нуклеозидами нет дополнительных нуклеозидов).

В контексте данного документа термин "олигомерное соединение" означает олигонуклеотид и, необязательно, один или более дополнительных компонентов, таких как конъюгированная 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 нуклеосообразий. Каждое олигомерное соединение олигомерного

дуплекса может называться "дуплексным олигомерным соединением".

В контексте данного документа термин "олигонуклеотид" означает цепь связанных нуклеозидов, соединенных посредством межнуклеозидных связей, при этом каждый нуклеозид и межнуклеозидная связь могут быть модифицированными или немодифицированными. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-50 связанных нуклеозидов. В контексте данного документа термин "модифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, в котором по меньшей мере один нуклеозид или межнуклеозидная связь модифицированы. В контексте данного документа термин "немодифицированный олигонуклеотид" означает олигонуклеотид, который не содержит каких-либо модификаций нуклеозидов или модификаций межнуклеозидных связей.

В контексте данного документа "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, суспензий и пастилок 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.

В контексте данного документа "фармацевтически приемлемые соли" означают физиологически и фармацевтически приемлемые соли соединений. Фармацевтически приемлемые соли сохраняют необходимую биологическую активность исходного соединения и не оказывают на него нежелательного токсического воздействия.

В контексте данного документа термин "фармацевтическая композиция" означает смесь веществ, подходящих для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может содержать олигомерное соединение и стерильный водный раствор. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция проявляет активность в анализе свободного поглощения в определенных клеточных линиях.

В контексте данного документа термин "пролекарство" означает терапевтический агент в одной форме за пределами организма, которая превращается в другую форму в организме животного или его клетках. Обычно преобразование пролекарства в организме животного облегчается действием ферментов (например, эндогенного или вирусного фермента) или химических веществ, присутствующих в клетках или тканях, и/или физиологических условий.

В контексте данного документа термин "снижение 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, необязательно, указывает на полное устранение транскрипционной экспрессии или активности.

В контексте данного документа термин "соединение РНК" означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, посредством RISC или Ago2, модулируя целевую нуклеиновую кислоту и/или белок, кодируемый целевой нуклеиновой кислотой. Соединения РНК включают, но не ограничиваются этим, двухцепочечную миРНК, одноцепочечную РНК (оцРНК) и микроРНК, включая микроРНК-миметики. В определенных вариантах осуществления соединения РНК модулируют количество, активность и/или сплайсинг целевой нуклеиновой кислоты. Термин соединения РНК включает антисмысловые соединения, которые действуют посредством РНКазы Н.

В контексте данного документа термин "самокомплементарный" по отношению к олигонуклеотиду означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется с самим собой.

В контексте данного документа термин "стандартный клеточный анализ" означает анализ, описанный в примере 3, и его приемлемые вариации.

В контексте данного документа термин "стандартный анализ *in vivo*" означает эксперимент, описанный в примере 15, и его приемлемые вариации.

В контексте данного документа термин "стереослучайный хиральный центр" 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 определенных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную тиофосфатную межнуклеозидную связь.

В контексте данного документа 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 один водород в каждой из позиций 1', 3' и 4', кислород в позиции 3' и два атома

водорода в позиции 5'. В контексте данного документа термин "модифицированный сахарный фрагмент" или "модифицированный сахар" означает модифицированный фуранозильный сахарный фрагмент или заменитель сахара.

В контексте данного документа термин "заменитель сахара" означает модифицированный сахарный фрагмент, отличающийся от фуранозильного фрагмента, который может связывать нуклеосахаридную группу с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, конъюгированная группа или концевая группа, в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие суррогаты сахаров, могут быть включены в одном или более положениях внутри олигонуклеотида, и такие олигонуклеотиды способны гибридизироваться с комплементарными олигомерными соединениями или целевыми нуклеиновыми кислотами.

В контексте данного документа термин "целевая нуклеиновая кислота" и "целевая РНК" означает нуклеиновую кислоту, на которую должно воздействовать сконструированное антисмысловое соединение.

В контексте данного документа термин "целевая область" означает часть целевой нуклеиновой кислоты, с которой должно гибридизироваться сконструированное олигомерное соединение.

В контексте данного документа 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 терапевтическую пользу для животного. Например, терапевтически эффективное количество облегчает симптом заболевания.

Некоторые варианты осуществления.

В настоящем раскрытии предложены следующие неограничивающие пронумерованные варианты осуществления.

Вариант осуществления 1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов, причем последовательность нуклеосахаридных модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 90% комплементарной части нуклеиновой кислоты АТХН2 эквивалентной длины, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахара, заместителя сахара и модифицированной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 2. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеосахаридных, содержащую 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 нуклеосахаридных любой из последовательностей нуклеосахаридных SEQ ID NO: 30-3319.

Вариант осуществления 3. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеосахаридных, содержащую часть из по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеосахаридных, причем указанная часть является комплементарной:

имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 2455-2483 SEQ ID NO: 1;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 4393-4424 SEQ ID NO: 1;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 4413-4437 SEQ ID NO: 1;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 4525-4554 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 4748-4771 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 9927-9954 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 10345-10368 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 17153-17182 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 18680-18702 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 23251-23276 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 28081-28105 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 28491-28526 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 28885-28912 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 32328-32352 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 32796-32824 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 32809-32838 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 36308-36334 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 36845-36872 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 49147-49173 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 57469-57494 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 82848-82874 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 83784-83813 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 84743-84782 SEQ ID NO: 2;
 имеющей эквивалентную длину части из нуклеосахаридных 84813-84839 SEQ ID NO: 2;

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 85051-85076 SEQ ID NO: 2;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 97618-97643 SEQ ID NO: 2;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 119023-119048 SEQ ID NO: 2;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 132161-132195 SEQ ID NO: 2;
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 139,271-139,303 SEQ ID NO: 2 или
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 1,075-1,146 SEQ ID NO: 1.

Вариант осуществления 4. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или 100% комплементарна любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, при измерении по всей последовательности нуклеоснований модифицированного олигонуклеотида.

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

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

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

Вариант осуществления 8. Олигомерное соединение по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, содержащий 2'-4' мостик, причем 2'-4' мостик выбран из -O-CH₂- и -O-CH(CH₃)-.

Вариант осуществления 9. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 5-8, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий небициклический модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 10. Олигомерное соединение по варианту осуществления 9, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий небициклический модифицированный сахарный фрагмент, содержащий 2'-МОЕ-модифицированный сахар или 2'-ОМе-модифицированный сахар.

Вариант осуществления 11. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 5-10, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара.

Вариант осуществления 12. Олигомерное соединение по варианту осуществления 11, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий заменитель сахара, выбранный из морфолино и ПНК.

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, отличающееся тем, что 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, отличающееся тем, что по меньшей мере одна 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, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой либо фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, либо фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

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

рованное нуклеоснование.

Вариант осуществления 20. Олигомерное соединение по варианту осуществления 19, отличающееся тем, что модифицированное нуклеоснование 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, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 18 или 20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 23. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-22, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 24. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-22, содержащее конъюгированную группу, содержащую конъюгированный фрагмент и конъюгационный линкер.

Вариант осуществления 25. Олигомерное соединение по варианту осуществления 24, отличающееся тем, что конъюгированная группа содержит кластер GalNAc, содержащий 1-3 лиганда GalNAc.

Вариант осуществления 26. Олигомерное соединение по варианту осуществления 24 или 25, отличающееся тем, что конъюгационный линкер состоит из одинарной связи.

Вариант осуществления 27. Олигомерное соединение по варианту осуществления 25, отличающееся тем, что конъюгационный линкер является расщепляемым.

Вариант осуществления 28. Олигомерное соединение по варианту осуществления 27, отличающееся тем, что конъюгационный линкер содержит 1-3 линкерных нуклеозида.

Вариант осуществления 29. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 24-28, отличающееся тем, что конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду в 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 30. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 24-28, отличающееся тем, что конъюгированная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду в 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 31. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-30, содержащее концевую группу.

Вариант осуществления 32. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-31, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.

Вариант осуществления 33. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-27 или 29-31, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкерных нуклеозидов.

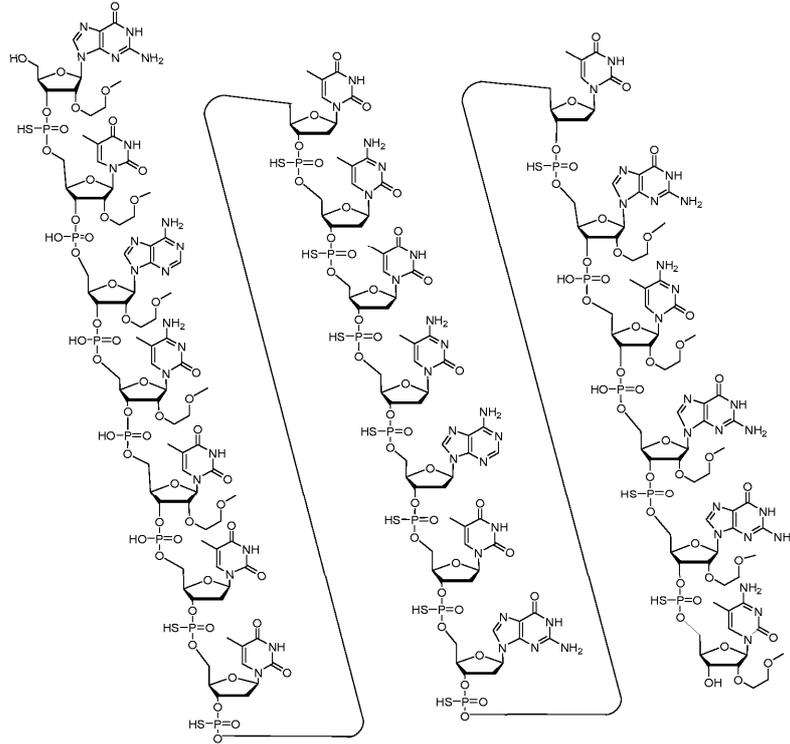
Вариант осуществления 34. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-31 или 33.

Вариант осуществления 35. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 1-33 или олигомерного дуплекса по варианту осуществления 34.

Вариант осуществления 36. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-33 или олигомерный дуплекс по варианту осуществления 34 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 37. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:

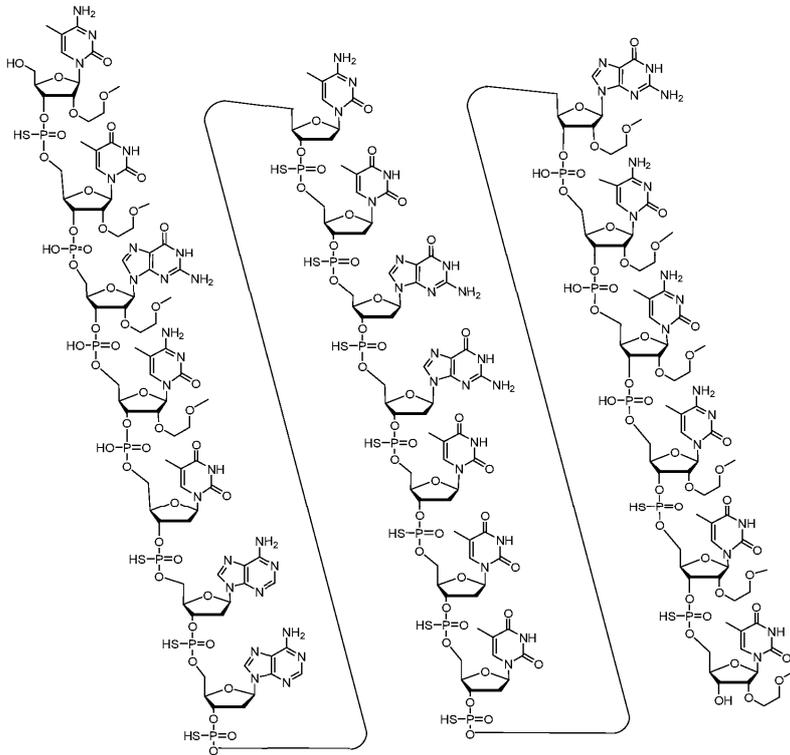
044985



(SEQ ID NO: 1714)

или его соль.

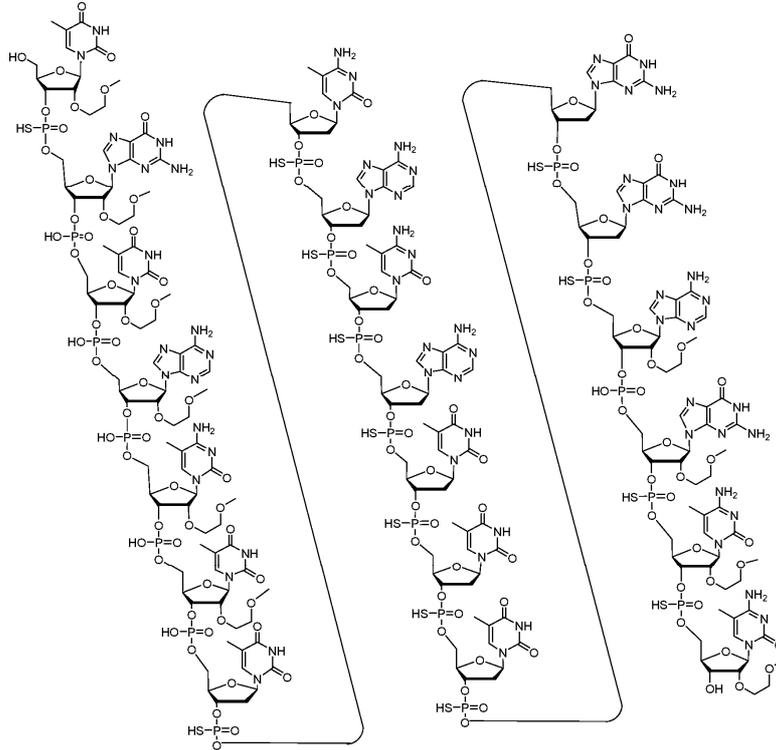
Вариант осуществления 38. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



(SEQ ID NO: 1255)

или его соль.

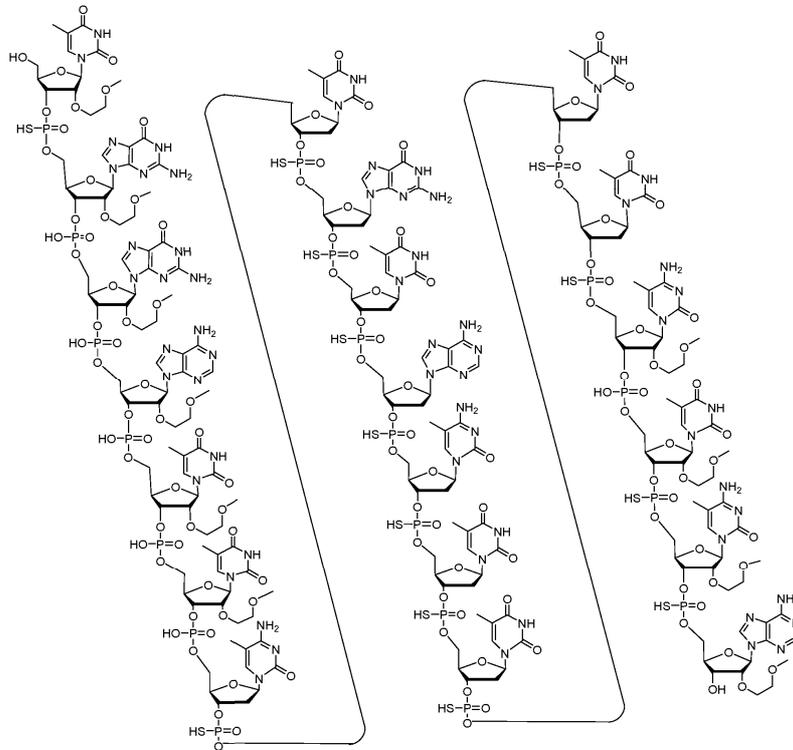
Вариант осуществления 39. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



(SEQ ID NO: 1185)

или его соль.

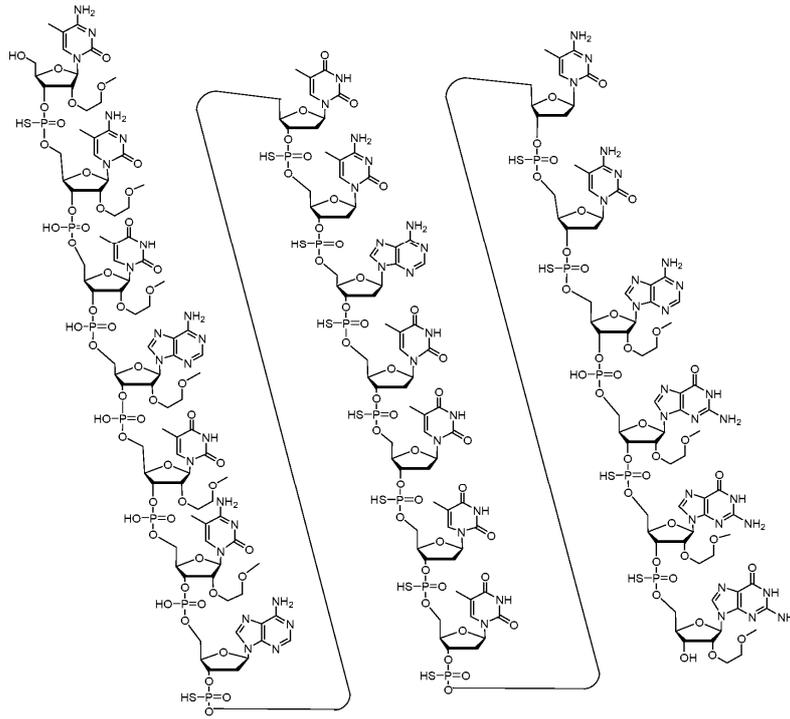
Вариант осуществления 40. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



(SEQ ID NO: 3235)

или его соль.

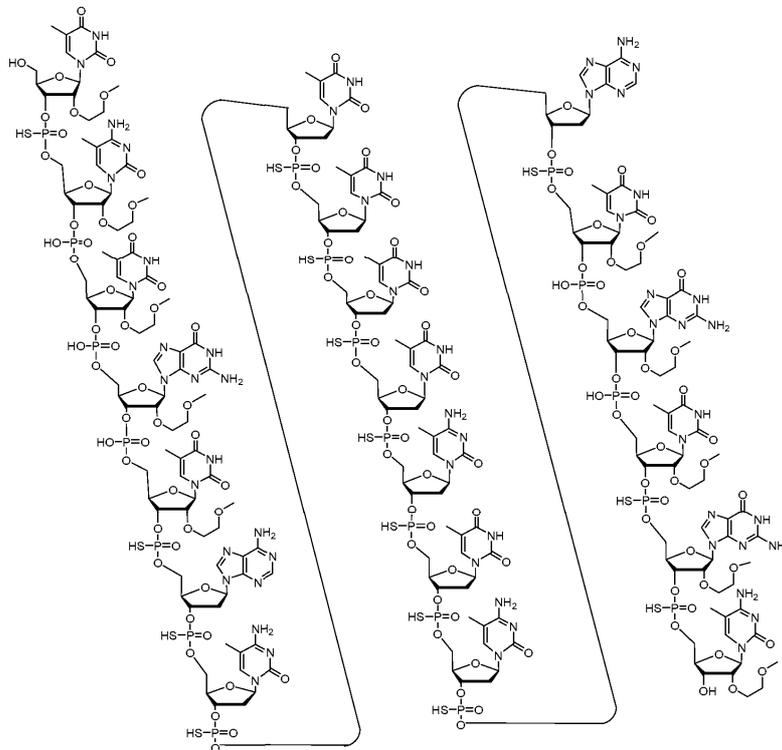
Вариант осуществления 41. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



(SEQ ID NO: 158)

или его соль.

Вариант осуществления 42. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:

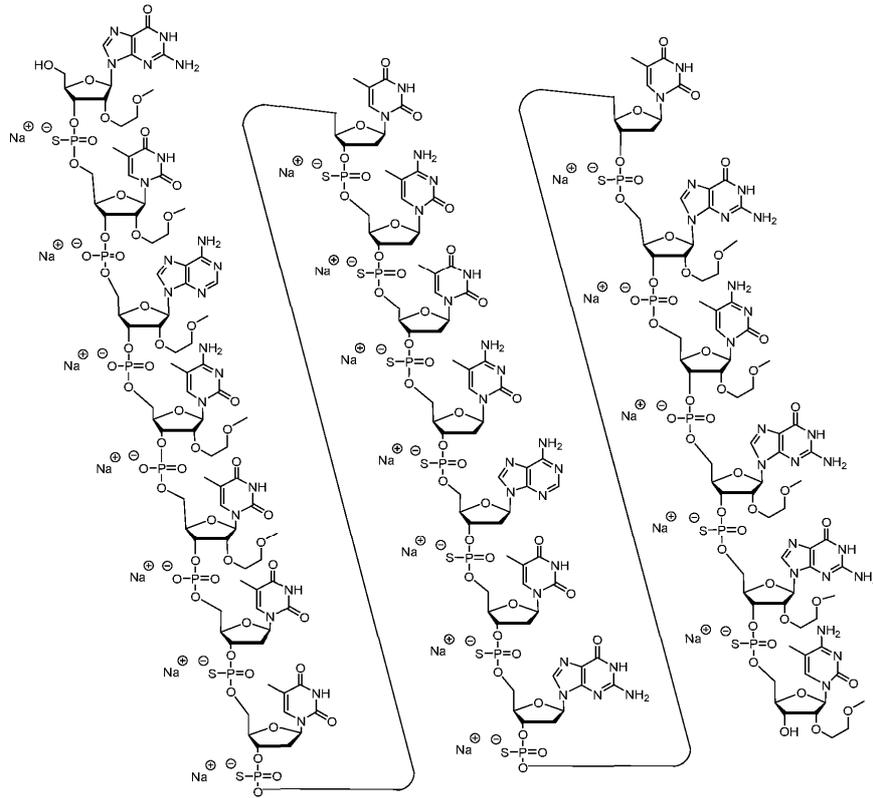


SEQ ID NO: 2544

или его соль.

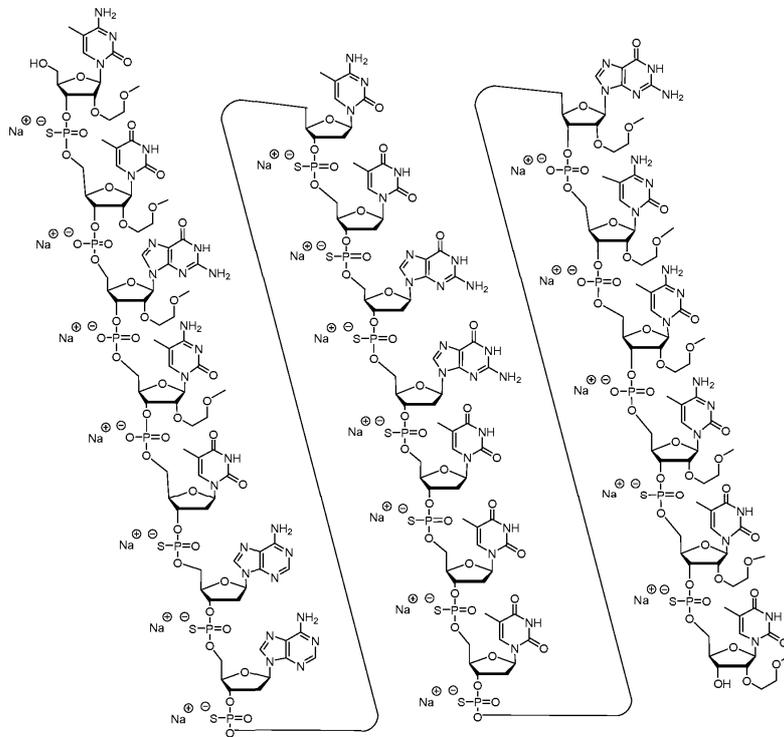
Вариант осуществления 43. Модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 37-42, который представляет собой натриевую соль формулы.

Вариант осуществления 44. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



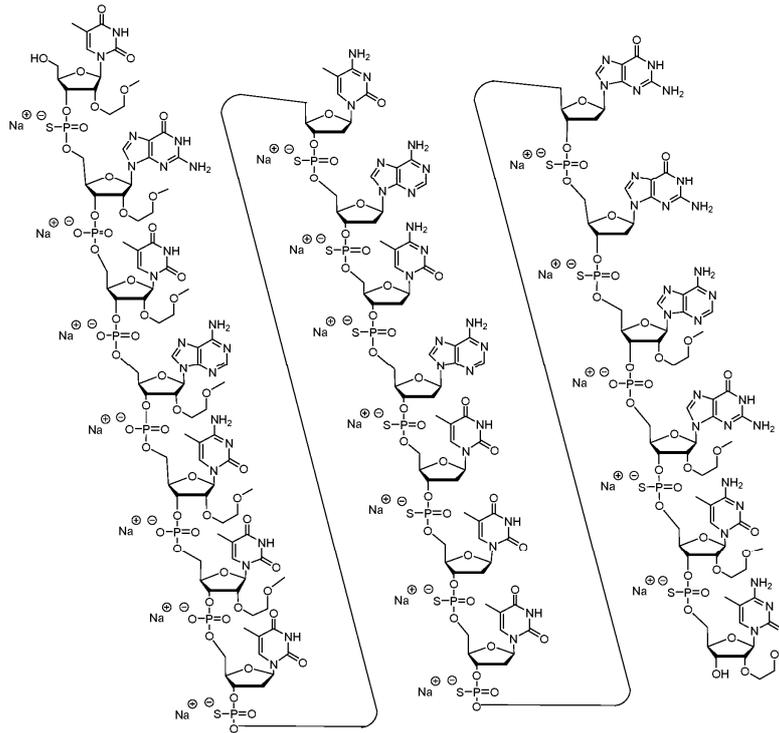
SEQ ID NO: 1714.

Вариант осуществления 45. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



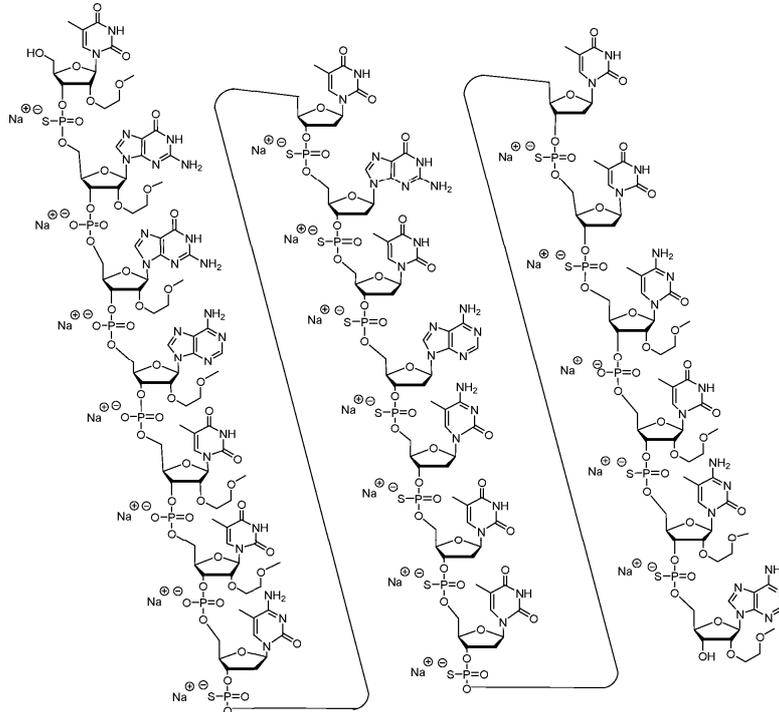
SEQ ID NO: 1255.

Вариант осуществления 46. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



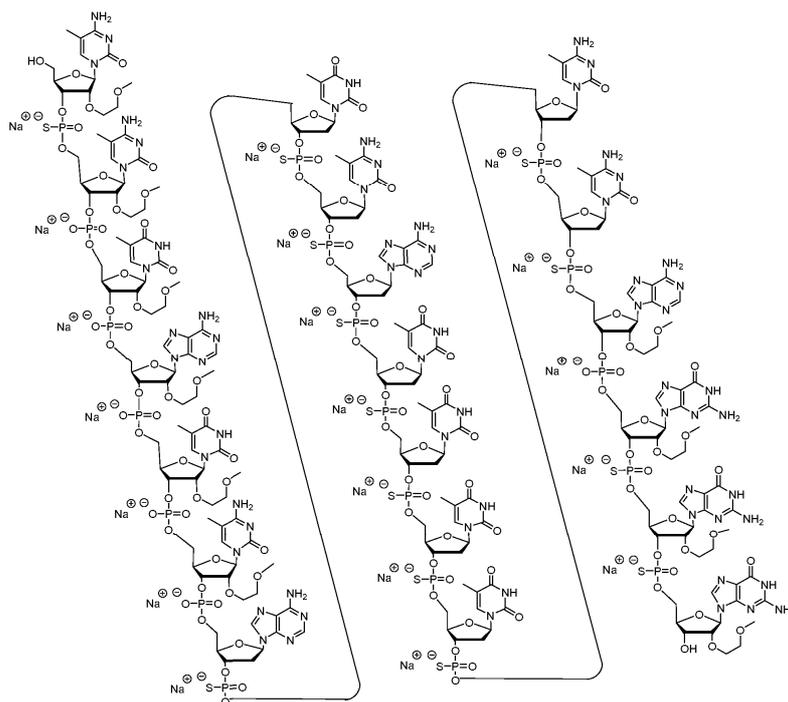
SEQ ID NO: 1185.

Вариант осуществления 47. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



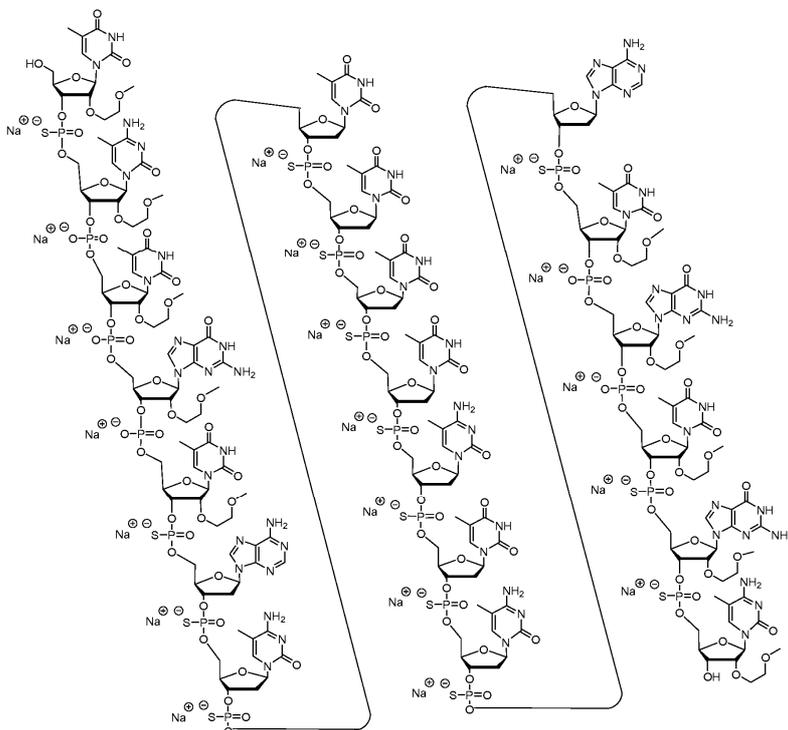
SEQ ID NO: 3235.

Вариант осуществления 48. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



SEQ ID NO: 158.

Вариант осуществления 49. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей формулой:



SEQ ID NO: 2544.

Вариант осуществления 50. Хирально обогащенная популяция модифицированного олигонуклеотида по любому из вариантов осуществления 37-49, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфотиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

Вариант осуществления 51. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 50, отличающаяся тем, что популяция обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную тиофосфатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Sp).

Вариант осуществления 52. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 50 или 51, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими

щими по меньшей мере одну конкретную тиофосфатную межнуклеозидную связь, имеющую конфигурацию (Rp).

Вариант осуществления 53. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 50, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 54. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 53, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (Sp) в каждой тиофосфатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 55. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 53, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конфигурацию (Rp) в каждой тиофосфатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 56. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 50 или варианту осуществления 53, отличающаяся тем, что популяцию обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные тиофосфатные межнуклеозидные связи в конфигурациях Sp-Sp-Rp, в направлении от 5' к 3'.

Вариант осуществления 57. Популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из вариантов осуществления 37-49, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

Вариант осуществления 58. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 37-49 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 59. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 58, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость.

Вариант осуществления 60. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 59, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

Вариант осуществления 61. Способ, включающий введение животному фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 36 или 58-60.

Вариант осуществления 62. Способ лечения заболевания, связанного с ATXN2, включающий введение индивидууму, имеющему заболевание или имеющему риск развития заболевания, связанного с ATXN2, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 36 или 58-60; и тем самым лечение заболевания, связанного с ATXN2.

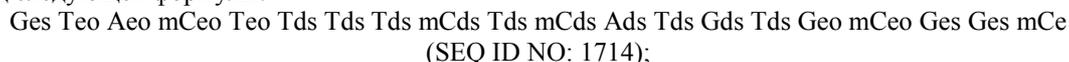
Вариант осуществления 63. Способ по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что заболевание, связанное с ATXN2, представляет собой нейродегенеративное заболевание.

Вариант осуществления 64. Способ по варианту осуществления 63, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой любое из спиноцеребеллярной атаксии 2 типа (SCA2), бокового амиотрофического склероза (БАС) и паркинсонизма.

Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 64, отличающийся тем, что происходит ослабление по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания.

Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 65, отличающийся тем, что симптом или признак представляет собой любое из атаксии, невропатии и образования агрегатов.

Вариант осуществления 67. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:



где A = адениновое нуклеоснование;

mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеоснование;

T = тиминное нуклеоснование;

e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;

d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 68. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:



где A = адениновое нуклеоснование;

mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеоснование;

T = тиминное нуклеосодержание;
 e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;
 d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;
 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;
 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 69. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

Tes Geo Teo Aeо mCeо Teo Tds mCds Ads mCds Ads Tds Tds Tds Gds Gds Aeо Ges mCes mCe
 (SEQ ID NO: 1185);

где A = адениновое нуклеосодержание;
 mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G = гуаниновое нуклеосодержание;
 T = тиминное нуклеосодержание;
 e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;
 d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;
 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;
 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 70. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

Tes Geo Geo Aeо Teo Teo mCds Tds Gds Tds Ads mCds Tds Tds Tds Tds mCeо Tes mCes Ae
 (SEQ ID NO: 3235);

где A = адениновое нуклеосодержание;
 mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G = гуаниновое нуклеосодержание;
 T = тиминное нуклеосодержание;
 e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;
 d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;
 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;
 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 71. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

mCes mCeо Teo Aeо Teo mCeо Ads Tds mCds Ads Tds Tds Tds Tds mCds mCds Aeо Ges Ges Ge
 (SEQ ID NO: 158);

где A = адениновое нуклеосодержание;
 mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G = гуаниновое нуклеосодержание;
 T = тиминное нуклеосодержание;
 e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;
 d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;
 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;
 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 72. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

Tes mCeо Teo Geo Tes Ads mCds Tds Tds Tds Tds mCds Tds mCds Ads Teo Geo Tes Ges mCe
 (SEQ ID NO: 2544);

где A = адениновое нуклеосодержание;
 mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G = гуаниновое нуклеосодержание;
 T = тиминное нуклеосодержание;
 e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;
 d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;
 s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;
 o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 73. Олигомерное соединение по варианту осуществления 3, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой соединение РНКи.

Вариант осуществления 74. Олигомерное соединение по варианту осуществления 73, отличающееся тем, что соединение РНКи представляет собой оцРНК или миРНК.

I. Некоторые олигонуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления, в данном документе представлены олигомерные соединения, содержащие олигонуклеотиды, которые состоят из связанных нуклеозидов. Олигонуклеотиды могут представлять собой немодифицированные олигонуклеотиды (РНК или ДНК) или могут представлять собой модифицированные олигонуклеотиды. Модифицированные олигонуклеотиды содержат по мень-

шей мере одну модификацию относительно немодифицированной РНК или ДНК. Это означает, что модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеозид (содержащий модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное нуклеосодержание) и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

А. Некоторые модифицированные нуклеозиды.

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

1. Некоторые сахарные фрагменты.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой бициклические или трициклические сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. Такие заменители сахара могут содержать одну или более замен, соответствующих заменам других типов модифицированных сахарных фрагментов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты, содержащие фуранозильное кольцо с одной или более замещающими группами, ни одна из которых не соединяет два атома фуранозильного кольца с образованием бициклической структуры. Такие немостиковые заместители могут находиться в любой позиции фуранозила, включая, но не ограничиваясь этим, заместители в позициях 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 этим: 2'-F, 2'-OCH₃ ("ОМе" или "О-метил"), и 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("МОЕ"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбраны из: галогена, алила, amino, азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀-алкокси, O-C₁-C₁₀- замещенного алкокси, O-C₁-C₁₀- алкила, O-C₁-C₁₀- замещенного алкила, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) или OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, amino-защитную группу или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил, и 2'-замещающие группы, описанные в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. Некоторые варианты осуществления этих 2'-замещающих групп могут быть дополнительно замещены одной или более замещающими группами, независимо выбранными из: 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 этим, алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими: 5'-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахарные фрагменты содержат более одного немостикового сахарного заместителя, например, 2'-F-5'-метильные 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 содержит сахарный фрагмент, содержащий немостиковую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ и N-замещенного ацетамида (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H, amino-защитную группу или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил.

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

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

Некоторые модифицированные сахарные фрагменты содержат заместитель, который связывает два атома фуранозильного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклического сахарного фрагмента. В определенных вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4'- и 2'-атомами фуранозильного кольца. Примеры таких 4'-2' мостиковых заместителей сахара включают, но не ограничиваются этим: 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 "затрудненным этилом" или

"сEt"), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("затрудненный МОЕ" или "сМОЕ") и его аналоги (смотрите, например, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457, и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' и его аналоги (смотрите, например, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' и его аналоги (смотрите, например, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (смотрите, например, Allerson et al., U.S. 7696345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (смотрите, например, Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' и его аналоги (смотрите, например, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' и 4'-CH₂-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_t, независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂-алкил (смотрите, например, Imanishi et al., U.S. 7427672).

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

где x равен 0, 1 или 2;

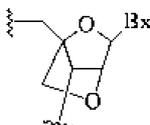
n равен 1, 2, 3 или 4;

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 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, C₂-C₁₂-аминоалкил, замещенный C₂-C₁₂-аминоалкил или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны в данной области техники, смотрите, 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. 7053207; Imanishi et al., U.S. 6268490; Imanishi et al. U.S. 6770748; Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6794499; Wengel et al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133; Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; и Ramasamy et al., U.S. 6525191; Torsten et al., WO 2004/106356; Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; и публикации патентов США №№ Allerson et al., US 2008/0039618 и Migawa et al., US2015/0191727.

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



ЗНК (β-D-конфигурация) α-L-ЗНК (α-L-конфигурация)

мостики = 4'-CH₂-O-2' мостики = 4'-CH₂-O-2'

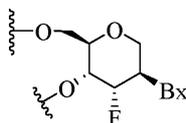
α-L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') или α-L-ЗНК бициклические нуклеозиды были включены в олигонуклеотиды, которые продемонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общие описания бициклических нуклеозидов включают обе изомерные конфигурации. Если в приведенных в данном документе типовых вариантах осуществления определены позиции конкретных бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или сEt), то они находятся в β-D-конфигурации, если не указано иное.

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. В некоторых таких вариантах осуществления атом кислорода сахарного фрагмента замещен, например, атомом серы, углерода или азота. В некоторых таких вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые

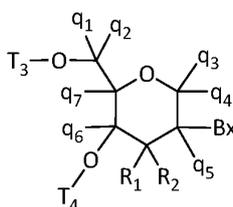
заместители, как описано в данном документе. Например, некоторые заместители сахара содержат 4' атом серы и замену в позиции 2' (см., например, Bhat et al., U.S. 7875733 и Bhat et al., U.S. 7939677) и/или в позиции 5'.

В определенных вариантах осуществления заместители сахара содержат кольца, содержащие отличное от 5 число атомов. Например, в определенных вариантах осуществления заместитель сахара содержит шестичленный тетрагидропиран ("ТГП"). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированы или замещены. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают, но не ограничиваются этим, гекситолнуклеиновую кислоту ("ГНК"), аниолнуклеиновую кислоту ("АНК"), маннитолнуклеиновую кислоту ("МНК") (см., например, Leumann, *CJ. Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), фтор-ГНК:



F-HNA

("Ф-ГНК" или "F-HNA", смотрите, 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; Ф-ГНК может также называться Ф-ТГП или 3'-фтортетрагидропиран), и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения ТГП, имеющие формулу:



где независимо для каждого из указанных модифицированных ТГП-нуклеозидов:

Bx представляет собой фрагмент нуклеоснования;

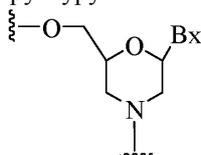
каждый из T₃ и T₄ независимо представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТГП-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, или один из T₃ и T₄ представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный ТГП-нуклеозид с остатком олигонуклеотида, 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 выбран из: водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂ и CN, где X представляет собой O, S или NJ₁, а каждый J₁, J₂, и J₃ независимо представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

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

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



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

В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат ациклические фрагменты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие ациклические заменители сахара, включают, но не ограничиваются этим: пептидную нуклеиновую кислоту ("ПНК"), ациклическую бутилнуклеиновую кислоту (смотрите, например, Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), а также 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 нуклеозидах.

2. Некоторые модифицированные нуклеос основания.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих немодифицированное нуклеос основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеос основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, которые не содержат нуклеос основание, называемых абазическими нуклеозидами.

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеос основания выбраны из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2-, N-6- и O-6-замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеос основания выбраны из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинала (-C≡C-CH₃) урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности 5-брома, 5-трифторметила, 5-галогенурацила и 5-галогенцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-дезагуанина, 7-дезааденина, 3-дезагуанина, 3-дезааденина, 6-N-бензоиладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил 4-N-бензоилцитозина, 5-метил 4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, смешанных оснований, увеличенных в размере оснований и фторсодержащих оснований. Дополнительные модифицированные нуклеос основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтокси)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-кольцо). Модифицированные нуклеос основания могут также включать те, в которых пуриновое или пиримидиновое основание заменено на другие гетероциклы, например, 7-дезааденин, 7-дезагуанозин, 2-аминопиридин и 2-пиридон. Другие нуклеос основания включают те, которые описаны в Merigan et al., U.S. 3687808, те, которые описаны в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и те, которые описаны в главах 6 и 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

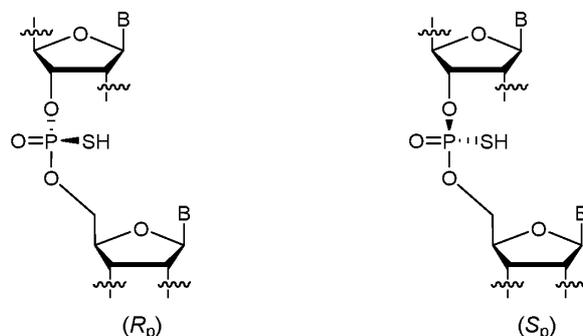
Публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеос оснований, а также других модифицированных нуклеос оснований, включают, без ограничения Manoharan et al., US 2003/0158403; Manohara et al., US 2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 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 определяются наличием или отсутствием атома фосфора. Типичные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваются этим, фосфаты, которые содержат фосфодиэфирную связь ("P=O") (также называемые немодифицированными или природными связями), фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и тиофосфаты ("P=S") и дитиофосфаты ("HS-P=S"). Типичные межнуклеозидные связывающие группы, не содержащие фосфор, включают, но не ограничиваются этим, метиленметилямино (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), тиодифир, 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 природными фосфатными связями, можно использовать для изменения, как правило, повышения устойчивости олигонуклеотида к нуклеазам. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, можно получать в виде

рацемической смеси или в виде отдельных энантимеров. Способы получения межнуклеозидных связей, содержащих и не содержащих фосфор, хорошо известны специалистам в данной области техники.

Типичные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают, но не ограничиваются этим, алкилфосфонаты и тиофосфаты. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получать в виде популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих тиофосфатные связи в определенных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов содержат тиофосфатные межнуклеозидные связи, причем все тиофосфатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать, используя методы синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой тиофосфатной связи. Тем не менее, как хорошо известно специалистам в данной области техники, каждый отдельный тиофосфат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида имеет определенную стереоконфигурацию. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или более конкретных тиофосфатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной тиофосфатной связи присутствует в по меньшей мере 99% молекул в популяции. Такие хирально обогащенные популяции модифицированных олигонуклеотидов можно получать, используя методы синтеза, известные в данной области техники, например, методы, описанные 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 тиофосфат в конфигурации (Sp). В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один тиофосфат в конфигурации (Rp). В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (Rp) и/или (Sp) тиофосфаты, содержат одну или более из следующих формул, соответственно, где "B" обозначает нуклеоснование:



Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов, описанные в данном документе, могут быть стереослучайными или могут находиться 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'), форм-ацеталь (3'-O-CH₂-O-5'), метоксипропил и тиоформацеталь (3'-S-CH₂-O-5'). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие силоксан (диалкилсилоксан), сложный карбоксилатный эфир, карбоксамид, сульфид, сложный эфир сульфокислоты и амиды (смотрите, например: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; главы 3 и 4, 40-65). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие смешанные N-, O-, S- и CH₂-составляющие.

В. Некоторые мотивы.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеоснование. 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, нуклеос основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида определяют паттерн или мотив. В определенных вариантах осуществления каждый из паттернов сахарных фрагментов, нуклеос оснований и межнуклеозидных связей являются независимыми друг от друга. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид можно описать с помощью его сахарного мотива, мотива нуклеос оснований и/или мотива межнуклеозидных связей (в контексте данного документа мотив нуклеос оснований описывает модификации нуклеос оснований независимо от последовательности нуклеос оснований).

1. Некоторые сахарные мотивы.

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления гэмпер представляет собой дезокси-гэмпер. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэмпа каждого соединения крыло/гэм представляют собой немодифицированные 2'-дезоксид-нуклеозиды, а нуклеозиды со стороны крыльев каждого соединения крыло/гэм представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэмпа представляет собой немодифицированный 2'-дезоксид-нуклеозид. 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, причем каждый нуклеозид в пределах полностью модифицированной области содержит одинаковый модифицированный сахарный фрагмент, называемый в данном документе, однородно модифицированным сахарным фрагментом. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид представляет собой однородно модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одинаковую 2'-модификацию.

В данном документе длина (число нуклеозидов) трех областей гэнмера может быть представлена с использованием обозначения [число нуклеозидов в 5'-крыле] - [число нуклеозидов в гэпе] - [число нуклеозидов в 3'-крыле]. Таким образом, 5-10-5 гэнмер состоит из 5 связанных нуклеозидов в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэпе. Если за подобной номенклатурой следует указание конкретной модификации, такая модификация представляет собой модификацию в каждом сахарном фрагменте каждого крыла, а нуклеозиды гэпа содержат немодифицированные сахара дезоксирибозидов. Таким образом, 5-10-5 МОЕ-гэнмер состоит из 5 связанных модифицированных нуклеозидов МОЕ в 5'-крыле, 10 связанных дезоксирибозидов в гэпе и 5 связанных нуклеозидов МОЕ в 3'-крыле.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэнмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 ПНК-гэнмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 сEt-гэнмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 3-10-3 ЗНК-гэнмеры.

2. Некоторые мотивы нуклеоснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные нуклеоснования, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или мотиве. В определенных вариантах осуществления каждое нуклеоснование является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из нуклеоснований 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 нуклеоснования в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины. В определенных вариантах осуществления все цитозиновые нуклеоснования представляют собой 5-метилцитозины, а все другие нуклеоснования модифицированного олигонуклеотида представляют собой немодифицированные нуклеоснования.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок модифицированных нуклеоснований. В определенных таких вариантах осуществления блок расположен в 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов от 3'-конца олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок расположен в пределах 3 нуклеозидов от 5'-конца олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэнмерный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеоснование. В определенных таких вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеоснование, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэнмерный мотив. В определенных таких вариантах осуществления сахарный фрагмент указанного нуклеозида представляет собой 2'-деоксирибозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеоснование выбрано из: 2-тиопиримидина и 5-пропинпиримидина.

3. Некоторые мотивы межнуклеозидных связей.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, упорядоченные вдоль олигонуклеотида или его области в определенном паттерне или мотиве. 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 тиофосфатную межнуклеозидную связь (P=S). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из тиофосфатной межнуклеозидной связи и фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая тиофосфатная межнуклеозидная связь независимо выбрана из стереослучайного тиофосфата, (Sp) тиофосфата и (Rp) тиофосфата. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэнмер, а все межнуклеозидные связи в гэпе являются модифицированными. В определенных таких вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи в крыльях представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи модифицированы. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэнмер, а мотив межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном крыле, причем по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не представляет собой концевую межнуклеозидную связь, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой тиофосфатные межнуклеозидные связи. В определенных таких вариантах осуществления все тиофосфатные связи являются стереослучай-

ными. В определенных вариантах осуществления все тиофосфатные связи в крыльях представляют собой (Sp) тиофосфаты, а гэп содержит по меньшей мере один Sp, Sp, Rp мотив. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы межнуклеозидных связей.

C. Некоторые значения длины.

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

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (включая модифицированные олигонуклеотиды) могут иметь любую длину из ряда диапазонов длины. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из X-Y связанных нуклеозидов, где X представляет наименьшее количество нуклеозидов в диапазоне, а Y представляет наибольшее количество нуклеозидов в диапазоне. В определенных таких вариантах осуществления каждый из X и Y независимо выбран из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 и 50; при условии, что $X \leq Y$. Например, в определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-21, 12-22, 12-23, 12-24, 12-25, 12-26, 12-27, 12-28, 12-29, 12-30, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 13-23, 13-24, 13-25, 13-26, 13-27, 13-28, 13-29, 13-30, 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 14-22, 14-23, 14-24, 14-25, 14-26, 14-27, 14-28, 14-29, 14-30, 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 15-21, 15-22, 15-23, 15-24, 15-25, 15-26, 15-27, 15-28, 15-29, 15-30, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24, 16-25, 16-26, 16-27, 16-28, 16-29, 16-30, 17-18, 17-19, 17-20, 17-21, 17-22, 17-23, 17-24, 17-25, 17-26, 17-27, 17-28, 17-29, 17-30, 18-19, 18-20, 18-21, 18-22, 18-23, 18-24, 18-25, 18-26, 18-27, 18-28, 18-29, 18-30, 19-20, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24, 19-25, 19-26, 19-29, 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 или 29-30 связанных нуклеозидов.

D. Некоторые модифицированные олигонуклеотиды.

В определенных вариантах осуществления вышеуказанные модификации (сахаров, нуклеососнований, межнуклеозидных связей) включены в модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуют по их мотивам модификаций и общей длине. В определенных вариантах осуществления каждый из таких параметров не зависит от других. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего сахарный мотив гэпмера, может быть модифицированной или немодифицированной и может соответствовать или может не соответствовать паттерну гэпмера сахарных модификаций. Например, межнуклеозидные связи в областях крыльев сахарного гэпмера могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и могут быть одинаковыми или отличаться от межнуклеозидных связей области гэпа сахарного мотива. Аналогично, такие олигонуклеотиды, содержащие сахарный гэпмер, могут содержать одно или более модифицированных нуклеососнований, независимо от паттерна гэпмера сахарных модификаций. Если не указано иное, все модификации не зависят от последовательности нуклеососнований.

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 осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают в отношении β -D-рибозильных сахарных фрагментов, а все тиофосфатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащают как в отношении β -D-рибозильных сахарных фрагментов, так и по меньшей мере в отношении одной конкретной тиофосфатной межнуклеозидной связи в конкретной стереохимической конфигурации.

F. Последовательность нуклеососнований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды) дополнительно описаны с помощью последовательности нуклеососнований. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды имеют последовательность нуклеосос-

нований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или определенной референсной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных таких вариантах осуществления область олигонуклеотида имеет последовательность нуклеоснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или определенной референсной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных вариантах осуществления последовательность нуклеоснований области или всего олигонуклеотида является по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарной 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 конъюгированных групп и/или концевых групп. Конъюгированные группы состоят из одного или более конъюгированных фрагментов и конъюгационного линкера, который соединяет конъюгированный фрагмент с олигонуклеотидом. Конъюгированные группы могут быть присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены в 2'-позиции нуклеозида модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, которые присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В определенных таких вариантах осуществления конъюгированные группы или концевые группы присоединены в 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных таких вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены в 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены вблизи 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены в 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены вблизи 5'-конца олигонуклеотидов.

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

A. Некоторые конъюгированные группы.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно связаны с одной или более конъюгированными группами. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы модифицируют одно или более свойств присоединенного олигонуклеотида, включая, но не ограничиваясь этим, фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, всасывание, 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 обеспечивают возможность обнаружения олигонуклеотида. Определенные конъюгированные группы и конъюгированные фрагменты были описаны ранее, например: фрагмент холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), простой тиоэфир, например, гексил-S-тримитлиол (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, остатки додекандиола или ундецила (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 триэтиламмоний 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973) или адамантан-уксусная кислота, пальмитиловый фрагмент (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), октадециламиноновый или гексиламинокарбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; и Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740), или кластер N-ацетилгалактозамина (например, WO 2014/179620).

1. Конъюгированные фрагменты.

Конъюгированные фрагменты включают, без ограничения, интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, фрагменты витаминов, полиэтиленгликоли, тиоэфир, простые полиэфир, холестерин, тиохолестерин, фрагменты желчной кислоты, фолат, липиды, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления конъюгированный фрагмент содержит активное лекарственное вещество, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (S)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5-трийодбензойную кислоту, финголимод,

флуфенамовую кислоту, фолиновую кислоту, бензотиадиазид, хлортиазид, diaзепин, индометацин, барбитурат, цефалоспорин, сульфаниламид, противодиабетическое средство, противобактериальное средство или антибиотик.

2. Конъюгационные линкеры.

Конъюгированные фрагменты присоединяются к олигонуклеотидам посредством конъюгационных линкеров. В определенных олигомерных соединениях конъюгационный линкер представляет собой одинарную химическую связь (то есть конъюгированный фрагмент присоединяется непосредственно к олигонуклеотиду посредством одинарной связи). В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит цепочечную структуру, например, углеводородную цепь, или олигомер повторяющихся звеньев, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные звенья.

В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит одну или более групп, выбранных из алкила, amino-, оксо-, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, простого эфира, тиоэфира и гидроксилламино. В некоторых таких вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из алкил-, amino-, оксо-, амид- и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из алкильных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере один фосфорный фрагмент. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры, включая конъюгационные линкеры, описанные выше, представляют собой бифункциональные связывающие фрагменты, например, те, которые известны в данной области техники, как применимые для присоединения конъюгированных групп к родительским соединениям, таким как олигонуклеотиды, представленные в данном документе. Как правило, бифункциональный связывающий фрагмент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одна из функциональных групп выбрана для реагирования с конкретным сайтом в исходном соединении, а другая выбрана для реагирования с группой конъюгата. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем фрагменте, включают, но не ограничиваются этим, электрофилы для реакции с нуклеофильными группами и нуклеофилы для реакции с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления бифункциональные связывающие фрагменты включают одну или более групп, выбранных из amino-, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

Примеры конъюгационных линкеров включают, но не ограничиваются этим, пирролидин, 8-amino-3,6-диоксооктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-aminoгексановую кислоту (AHEX или АГА). Другие конъюгационные линкеры включают, но не ограничиваются этим, замещенный или незамещенный C₁-C₁₀-алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-алкенил или замещенный или незамещенный C₂-C₁₀-алкинил, где неограничивающий переключатель предпочтительных групп заместителей включает гидроксил, amino-, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, алкил, алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат 1-10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат 2-5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат ровно 3 линкерных нуклеозида. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат мотив TCA. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления такие линкерные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкерные нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый 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. Как правило, является желательным, чтобы линкерные нуклеозиды отщеплялись от олигомерного соединения после того, как оно достигнет целевой ткани. Соответственно, линкерные нуклеозиды, как правило, 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 линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида.

Соответственно, в вариантах осуществления, в которых олигомерное соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из указанного числа или диапазона связанных нуклеозидов и/или имеющий определенный процент комплементарности с референсной нуклеиновой кислотой, и также олигомерное соединение содержит конъюгированную группу, содержащую конъюгационный линкер, содержащий линкерные нуклеозиды, эти линкерные нуклеозиды не учитываются по длине олигонуклеотида и не исполь-

зуются при определении процента комплементарности олигонуклеотида с референсной нуклеиновой кислотой. Например, олигомерное соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и (2) конъюгированную группу, содержащую 1-10 линкерных нуклеозидов, которые являются смежными с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет более 30. В альтернативном варианте олигомерное соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и без конъюгированной группы. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет не более 30. Если не указано иное, конъюгационные линкеры содержат не более 10 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 5 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 3 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 2 линкерных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 1 линкерного нуклеозида.

В определенных вариантах осуществления необходимо, чтобы конъюгированная группа была отщеплена от олигонуклеотида. Например, в определенных обстоятельствах олигомерные соединения, содержащие конкретный конъюгированный фрагмент, лучше поглощаются конкретным типом клеток, но после того, как олигомерное соединение было поглощено, необходимо, чтобы группа конъюгированная группа отщеплена для высвобождения неконъюгированного или родительского олигонуклеотида. Таким образом, некоторые конъюгационные линкеры могут содержать один или более расщепляемых фрагментов. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит группу атомов, имеющих одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент избирательно расщепляется внутри клетки или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из: амида, сложного эфира, простого эфира, одного или обоих сложных эфиров фосфодиэфира, сложного эфира фосфата, карбамата или дисульфида. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь представляет собой один или оба сложных эфиров фосфодиэфира. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и конъюгированным фрагментом или конъюгированной группой.

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

В. Определенные концевые группы.

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

III. Олигомерные дуплексы.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеоснований, комплементарную последовательности целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение спаривают со вторым олигомерным соединением с образованием олигомерного дуплекса. Такие олигомерные дуплексы содержат первое олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, и второе олигомерное соединение, имеющее область, комплементарную первому олигомерному соединению. В определенных вариантах осуществления первое олиго-

мерное соединение олигомерного дуплекса содержит или состоит из (1) модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и, необязательно, конъюгированной группы и (2) второго модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и, необязательно, конъюгированной группы. Любое или оба олигомерных соединения олигомерного дуплекса могут содержать конъюгированную группу. Олигонуклеотиды каждого олигомерного соединения олигомерного дуплекса могут содержать некомплементарные выступающие нуклеозиды.

IV. Антисмысловая активность.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения и олигомерные дуплексы способны гибридизироваться с целевой нуклеиновой кислотой, что приводит по меньшей мере к одному виду антисмысловой активности; такие олигомерные соединения и олигомерные дуплексы представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения имеют антисмысловую активность, когда они снижают или ингибируют количество или активность целевой нуклеиновой кислоты на 25% или более в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения избирательно воздействуют на одну или более целевых нуклеиновых кислот. Такие антисмысловые соединения содержат последовательность нуклеосоединений, которая гибридизуется с одной или более целевыми нуклеиновыми кислотами, что приводит к появлению одного или более видов необходимой антисмысловой активности, и не гибридизуется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами или не гибридизуется с одной или более нецелевыми нуклеиновыми кислотами таким образом, чтобы это приводило к существенной нежелательной антисмысловой активности.

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

В случае определенных видов антисмысловой активности антисмысловое соединение или часть антисмыслового соединения загружают в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), что в конечном итоге приводит к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты со стороны Argonaute. Антисмысловые соединения, которые загружают в RISC, представляют собой соединения РНКи. Соединения РНКи могут быть двухцепочечными (миРНК) или одноцепочечными (оцРНК).

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

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

V. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой молекулу эндогенной РНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота кодирует белок. В некоторых таких вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота выбрана из: зрелой мРНК и пре-мРНК, включая интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления целевая РНК представляет собой зрелую мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой пре-мРНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевая область полностью находится в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая область охватывает экзон-интронное сочленение. В определенных вариантах осуществления целевая область по меньшей мере на 50% находится в интроне. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой продукт транскрипции РНК ретрогена. В определенных вариантах

осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой некодирующую РНК. В некоторых таких вариантах осуществления целевая некодирующая РНК выбрана из: молекулы длинной некодирующей РНК, короткой некодирующей РНК, интронной РНК.

А. Комплементарность/несовпадения с целевой нуклеиновой кислотой.

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

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

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одно или более несовпадающих нуклеоснований относительно целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность в отношении мишени из-за такого несовпадения снижается, но активность в отношении нецелевой мишени снижается в большей степени. Таким образом, в определенных вариантах осуществления улучшается избирательность олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления несовпадение конкретным образом расположено в олигонуклеотиде, имеющем гэмперный мотив. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 от 5'-конца области гэпа. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 от 3'-конца области гэпа. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 1, 2, 3 или 4 от 5'-конца области крыла. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в позиции 4, 3, 2 или 1 от 3'-конца области крыла.

В. ATXN2.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, при этом целевая нуклеиновая кислота представляет собой ATXN2. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота ATXN2 имеет последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1 (номер доступа GENBANK: NM002973.3) и SEQ ID NO: 2 (комплемент номера доступа GENBANK: NT009775.17, усеченный из нуклеотидов с 2465000 до 2616000).

В определенных вариантах осуществления приведение клетки в контакт с олигомерным соединением, комплементарным SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, уменьшает количество мРНК ATXN2, а в определенных вариантах осуществление уменьшает количество белка атаксина-2. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт клетки с олигомерным соединением, комплементарным SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, ослабляет один или более симптомов или признаков нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления симптом или признак представляет собой атаксию, нейропатию или образование агрегатов. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт клетки с модифицированным олигонуклеотидом, комплементарным SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, приводит к улучшению моторной функции, уменьшению невропатии и уменьшению количества агрегатов. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида.

С. Некоторые целевые нуклеиновые кислоты в определенных тканях.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную целевой нуклеиновой кислоте, причем целевая нуклеиновая кислота 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 головного мозга, спинной мозг, гиппокамп, мост, мозжечок, черное вещество, красное ядро, продолговатый мозг, таламус и ганглии дорсальных корешков.

VI. Некоторые фармацевтические композиции.

В определенных вариантах осуществления в данном документе описаны фармацевтические компо-

зиции, содержащие одно или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления каждое из одного или более олигомерных соединений состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из стерильного солевого раствора и одного или более олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой солевой раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и стерильной воды. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и фосфатно-солевого буфера (ФСБ). В определенных вариантах осуществления стерильный ФСБ представляет собой ФСБ фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит или состоит из одного или более олигомерных соединений и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная цереброспинальная жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит модифицированный олигонуклеотид и искусственную цереброспинальную жидкость. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит по существу из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная цереброспинальная жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одно или более олигомерных соединений и один или более эксципиентов. В определенных вариантах осуществления эксципиенты выбраны 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 получения фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы получения фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, включая без ограничения путь введения, степень заболевания или предназначенную для введения дозу.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерное соединение, включают любые фармацевтически приемлемые соли олигомерного соединения, сложные эфиры олигомерного соединения или соли таких сложных эфиров. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерные соединения, содержащие один или более олигонуклеотидов, при введении животному, включая человека, способны обеспечить (прямо или косвенно) наличие биологически активного метаболита или его остатка. Соответственно, например, данное описание также относится к фармацевтически приемлемым солям олигомерных соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются этим, соли натрия и калия. В определенных вариантах осуществления пролекарства содержат одну или более конъюгированных групп, связанных с олигонуклеотидом, причем конъюгированная группа расщепляется эндогенными нуклеазами в организме.

В терапии нуклеиновыми кислотами липидные фрагменты использовали различными способами. В некоторых таких способах нуклеиновую кислоту, такую как олигомерное соединение, вводят в предварительно сформированные липосомы или липоплексы, полученные из смесей катионных липидов и нейтральных липидов. В определенных способах комплексы ДНК с моно- или поликатионными липидами образуются без присутствия нейтрального липида. В определенных вариантах осуществления липидный 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. Некоторые системы доставки применимы для приготовления определенных фармацевтических композиций, включая те, которые содержат гидрофобные соединения. В определенных вариантах осуществления используют определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одну или более тканеспецифических молекул доставки, предназначенных для доставки одного или более фармацевтических агентов по данному изобретению в конкретные типы тканей или клеток. Например, в определенных

вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат липосомы, покрытые тканеспецифическим антителом.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему сорастворителей. Некоторые из таких систем сорастворителей содержат, например, бензиновый 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. бензилового спирта, 8% мас./об. неполярного поверхностно-активного вещества Полисорбата-80™ и 65% мас./об. полиэтиленгликоля 300. Пропорции таких систем сорастворителей можно сильно варьировать без существенного изменения их характеристик растворимости и токсичности. Кроме того, идентичность компонентов сорастворителя можно варьировать: например, вместо Полисорбата-80™ можно использовать другие поверхностно-активные вещества; можно варьировать размер фракции полиэтиленгликоля; другие биосовместимые полимеры могут заменять полиэтиленгликоль, например, поливинилпирролидон; а другие сахара или полисахариды могут заменять декстрозу.

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

В определенных условиях определенные соединения, описанные в данном документе, действуют как кислоты. Хотя такие соединения могут быть изображены или описаны в протонированной форме (свободной кислоты), в ионизированной форме (аниона) или ионизированной и в сочетании с катионной формой (соли), водные растворы таких соединений существуют в равновесии таких форм. Например, фосфатная связь олигонуклеотида в водном растворе существует в равновесии форм свободной кислоты, аниона и соли. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают все подобные формы. Более того, определенные олигонуклеотиды имеют несколько таких связей, каждая из которых находится в равновесии. Таким образом, олигонуклеотиды в растворе существуют в множестве форм во множестве положений в равновесном состоянии. Под подразумевается, что термин "олигонуклеотид" включает все такие формы. Изображенные структуры обязательно демонстрируют одну форму. Тем не менее, если не указано иное, подразумевается, что такие изображения также включают соответствующие формы. В данном документе структура, изображающая свободную кислоту соединения, сопровождаемая термином "или ее соли", однозначно включает все такие формы, которые могут быть полностью или частично протонированными/депротонированными/связанными с катионом. В определенных случаях определены один или более конкретных катионов.

В некоторых вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, находятся в водном растворе с натрием. В некоторых вариантах осуществления олигомерные соединения находятся в водном растворе с калием. В некоторых вариантах осуществления олигомерные соединения находятся в искусственной ЦСЖ. В некоторых вариантах осуществления олигомерные соединения находятся в ФСБ. В некоторых вариантах осуществления олигомерные соединения находятся в воде. В определенных таких вариантах осуществления pH раствора доводят до необходимого уровня с помощью NaOH и/или HCl.

VII. Некоторые композиции.

1. Соединение № 874218.

Соединение № 874218 может быть охарактеризовано как гэпмер 5-10-5 МОЕ, имеющий последовательность (от 5' к 3') GTACTTTTCTCATGTGCGGC (включенную в данный документ как SEQ ID NO: 1714), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ модификацию, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 16-17 и 17-18 представляют собой межнуклеозидные фосфодиэфирные

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

Соединение № 780241 быть охарактеризовано следующими химическими обозначениями:

Ges Teo Aeo mCeo Teo Tds Tds Tds mCds Tds mCds Ads Tds Gds Tds Geo mCeo Ges Ges mCe;

где A = адениновое нуклеоснование;

mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеоснование;

T = тиминное нуклеоснование;

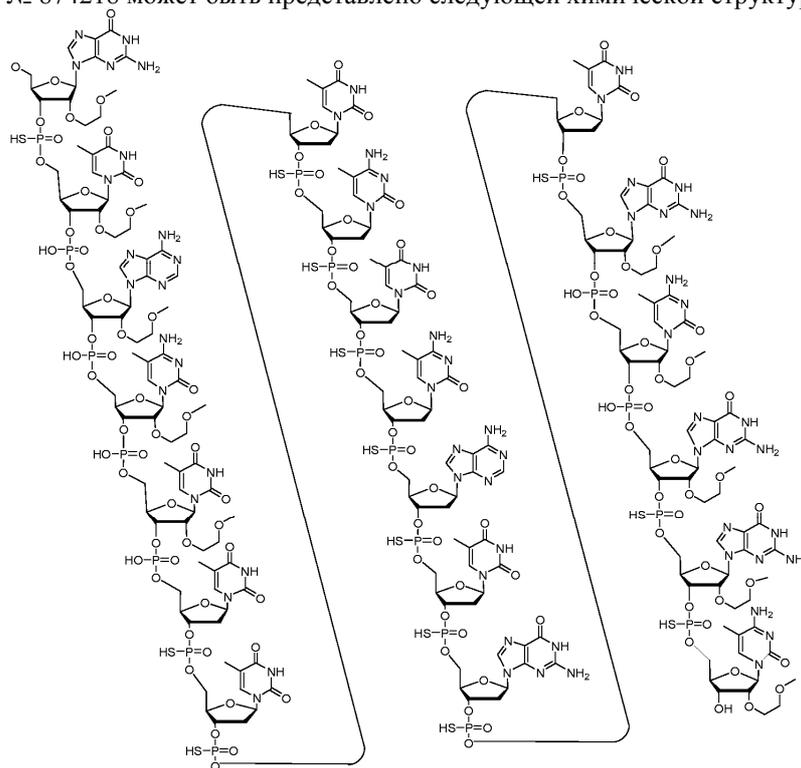
e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;

d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

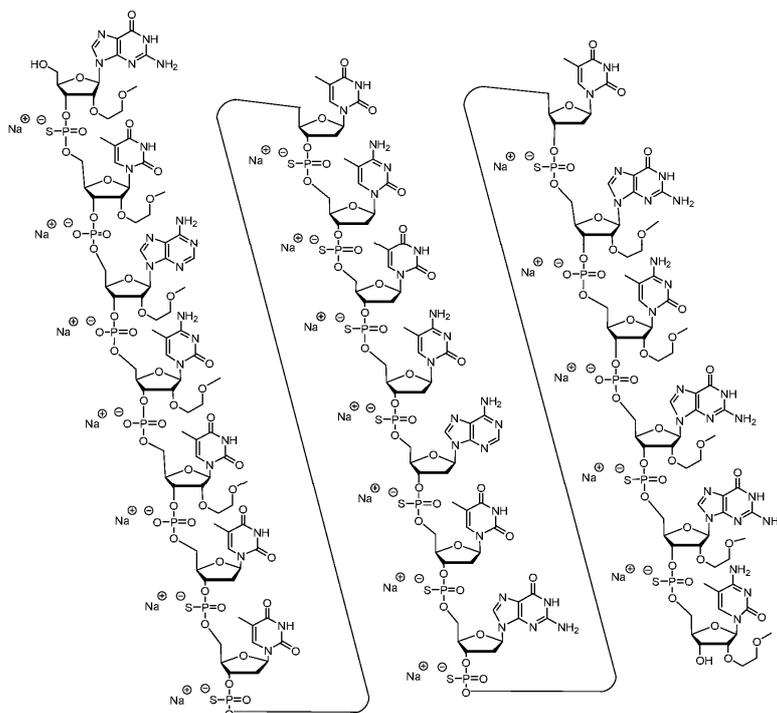
Соединение № 874218 может быть представлено следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 1714

Структура 1. Соединение № 874218.

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 874218 может быть представлена следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 1714

Структура 2. Натриевая соль соединения № 874218.

2. Соединение № 1008854.

Соединение № 1008854 может быть охарактеризовано как гзпмер 4-10-6 МОЕ, имеющий последовательность (от 5' к 3') СТГСТААСТГГТТТГСССТТ (включенную в данный документ как SEQ ID NO: 1255), где каждый из нуклеозидов 1-4 и 15-20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ модификацию, и каждый из нуклеозидов 5-14 представляет собой 2'-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 15-16, 16-17 и 17-18 представляют собой межнуклеозидные фосфодиэфирные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Соединение № 1008854 быть охарактеризовано следующей формулой:

mCes Teo Geo mCeo Tds Ads Ads mCds Tds Gds Gds Tds Tds Tds Geo mCeo mCeo mCes Tes Te;

где A = адениновое нуклеоснование;

mC = 5-метилцитозиновое нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеоснование;

T = тиминное нуклеоснование;

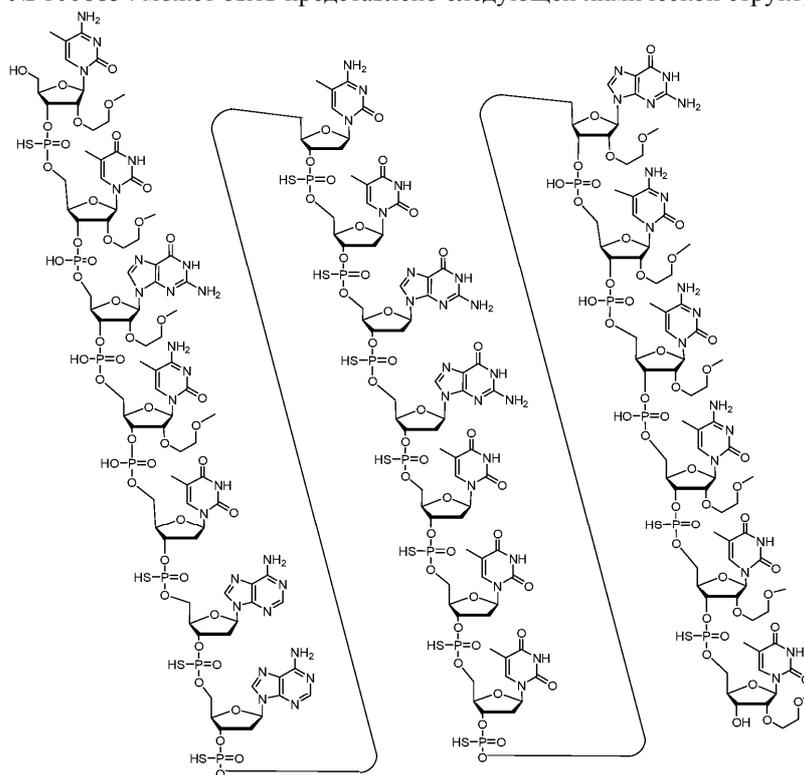
e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;

d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

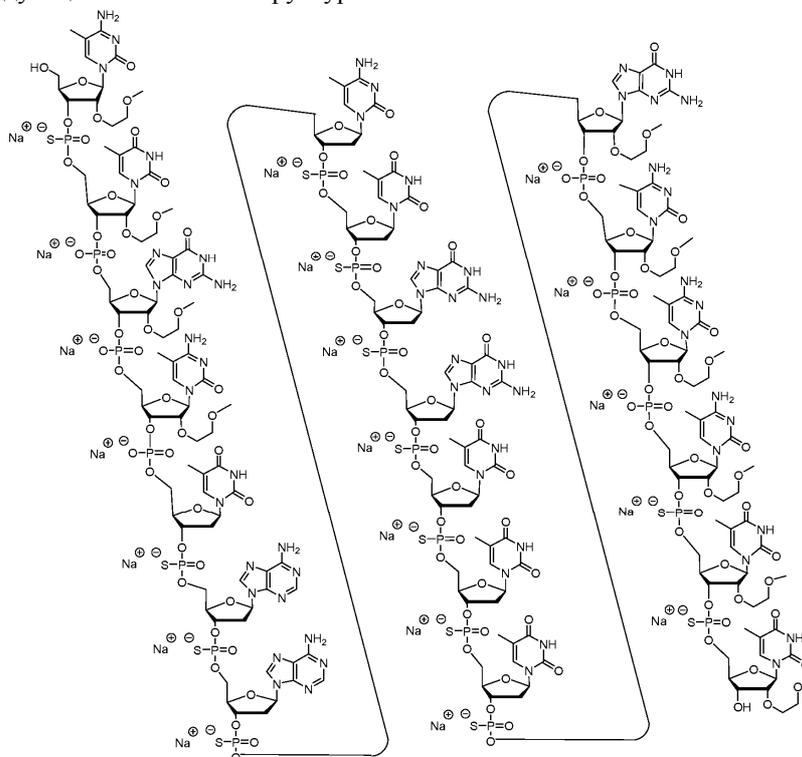
Соединение № 1008854 может быть представлено следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 1255

Структура 3. Соединение № 1008854.

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1008854 может быть представлена следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 1255

Структура 4. Натриевая соль соединения № 1008854.

3. Соединение № 1008862.

Соединение № 1008862 может быть охарактеризовано как гэпмер 6-10-4 МОЕ, имеющий последовательность (от 5' к 3') TGTACTTCACATTTGGAGCC (включенную в данный документ как SEQ ID NO: 1185), где каждый из нуклеозидов 1-6 и 17-20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ модификацию, и каждый из

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

Соединение No: 1008862 быть охарактеризовано следующей формулой:

Tes Geo Teo Aeо mCeо Teo Tds mCds Ads mCds Ads Tds Tds Tds Gds Gds Aeо Ges mCes mCe;

где A = адениновое нуклеоснование;

mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеоснование;

T = тиминное нуклеоснование;

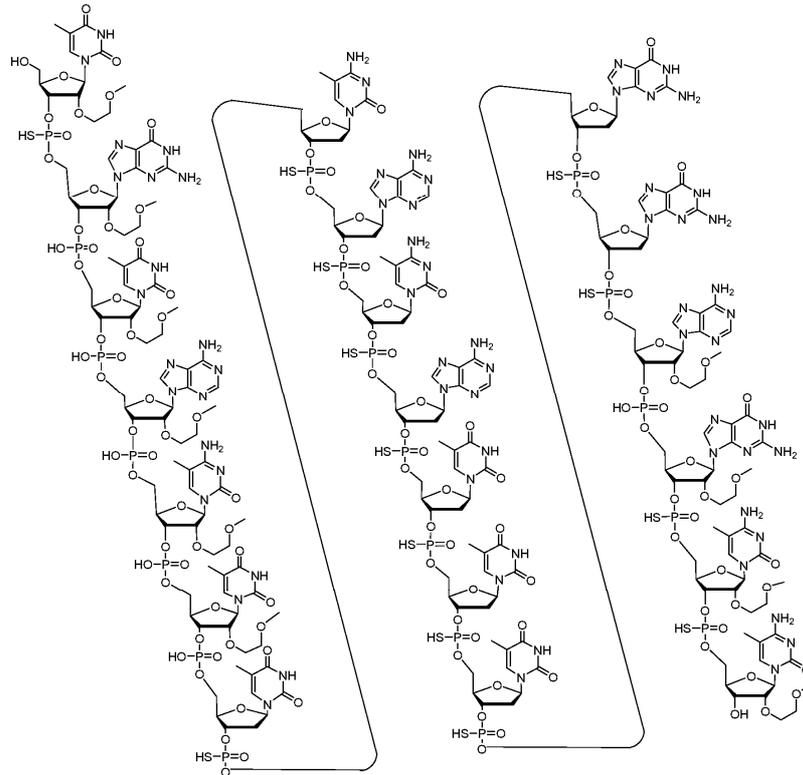
e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;

d = 2'-дезоксирибозильный сахар;

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

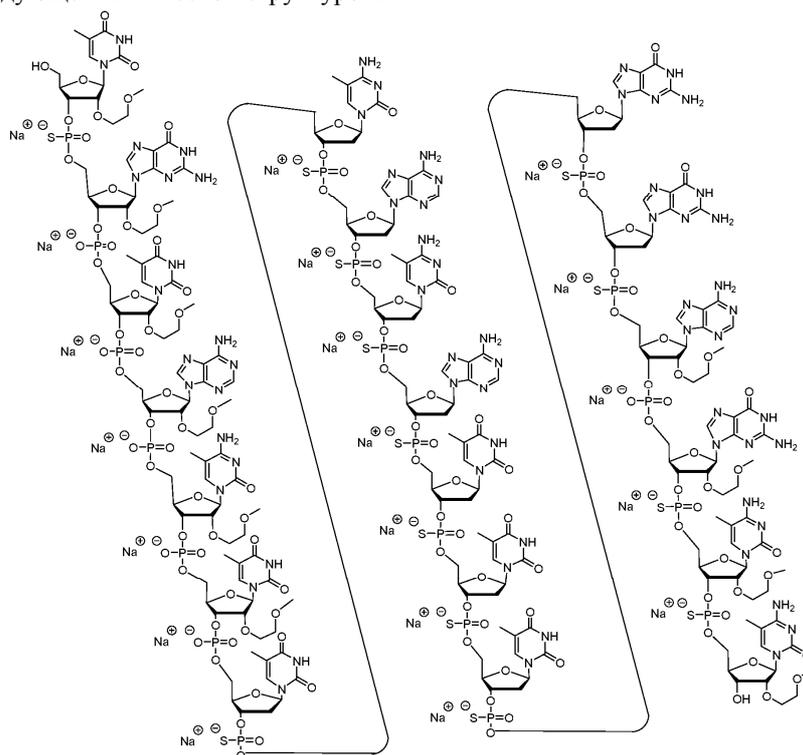
Соединение № 1008862 может быть представлено следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 1185

Структура 5. Соединение № 1008862.

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1008862 может быть представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1185)

Структура 6. Натриевая соль соединения № 1008862.

4. Соединение № 1008870.

Соединение № 1008870 может быть охарактеризовано как гзпмер 6-10-4 МОЕ, имеющий последовательность (от 5' к 3') TGGATTCTGTACTTTTCTCA (включенную в данный документ как SEQ ID NO: 3235), где каждый из нуклеозидов 1-6 и 17-20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ модификацию, и каждый из нуклеозидов 7-16 представляет собой 2'-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7 и 17-18 представляют собой межнуклеозидные фосфодифирные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 16-17, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротионатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Соединение No: 1008870 быть охарактеризовано следующей формулой:

Tes Geo Geo Aeo Teo Teo mCds Tds Gds Tds Ads mCds Tds Tds Tds mCeo Tes mCes Ae;

где A = адениновое нуклеоснование;

mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеоснование;

T = тиминное нуклеоснование;

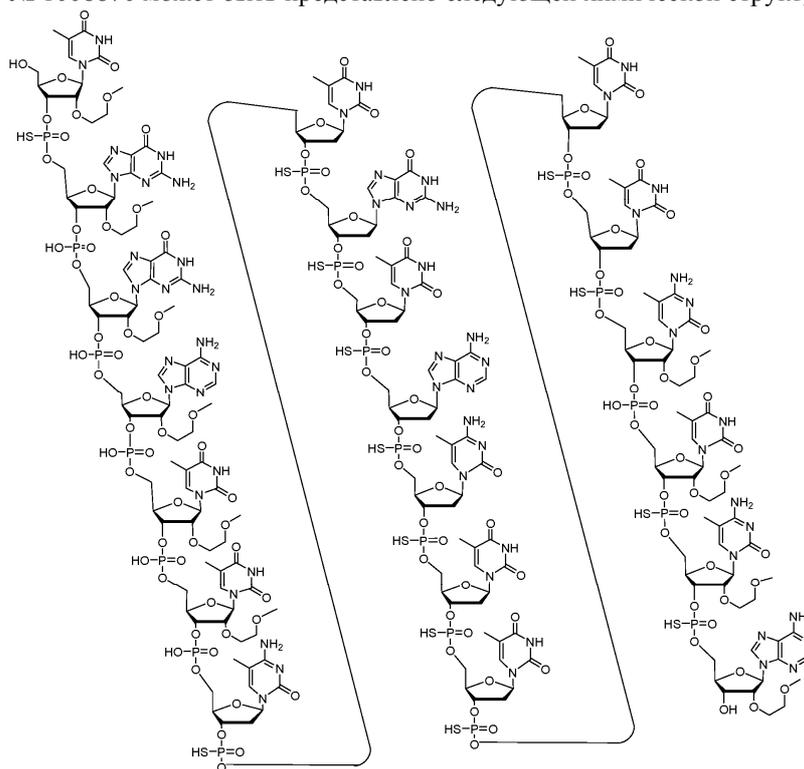
e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;

d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;

o = фосфодифирная межнуклеозидная связь.

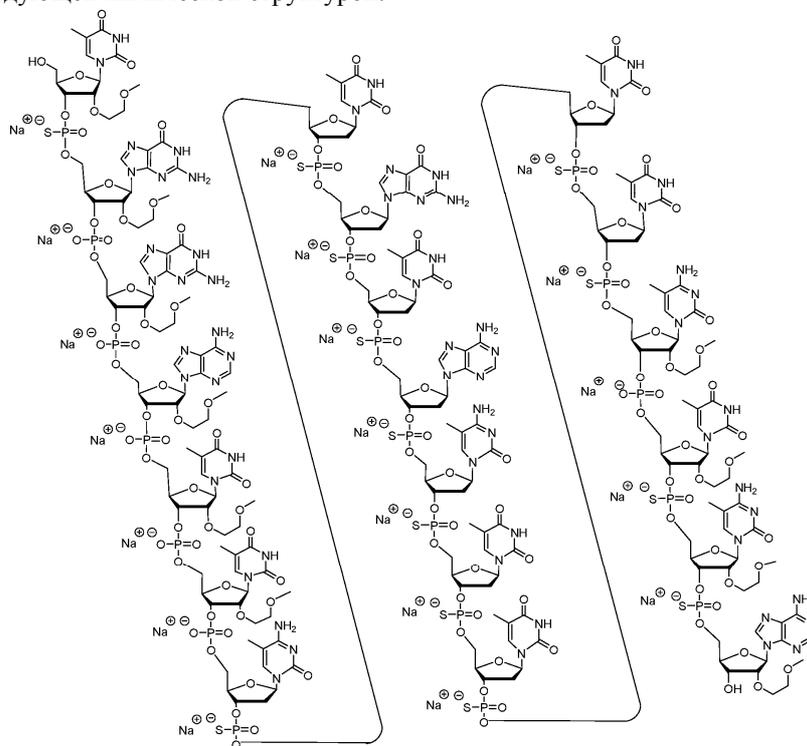
Соединение № 1008870 может быть представлено следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 3235

Структура 7. Соединение № 1008870.

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1008870 может быть представлена следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 3235

Структура 8. Натриевая соль соединения № 1008870.

5. Соединение № 1008874.

Соединение № 1008874 может быть охарактеризовано как гзпмер 6-10-4 МОЕ, имеющий последовательность (от 5' к 3') ССТАТКАТКАТТТТССАГГГ (включенную в данный документ как SEQ ID NO: 158), где каждый из нуклеозидов 1-6 и 17-20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ модификацию, и каждый из нуклеозидов 7-16 представляет собой 2'-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между

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

Соединение No: 1008874 быть охарактеризовано следующей формулой:

mCes mCeo Teo Aeо Teo mCeo Ads Tds mCds Ads Tds Tds Tds Tds mCds mCds Aeо Ges Ges Ge;

где A = адениновое нуклеоснование;

mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеоснование;

T = тиминное нуклеоснование;

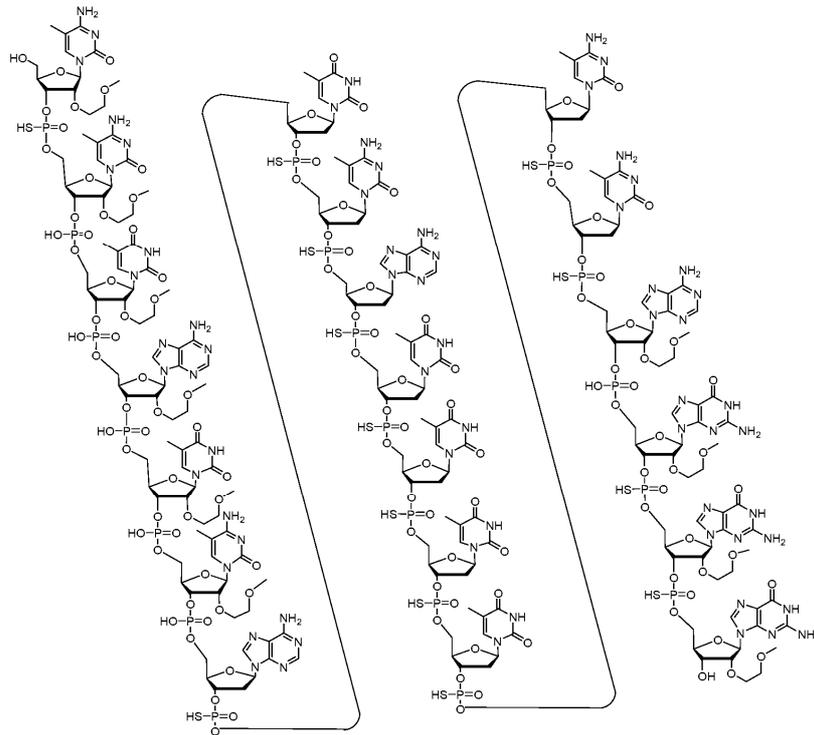
e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;

d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь;

o = фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

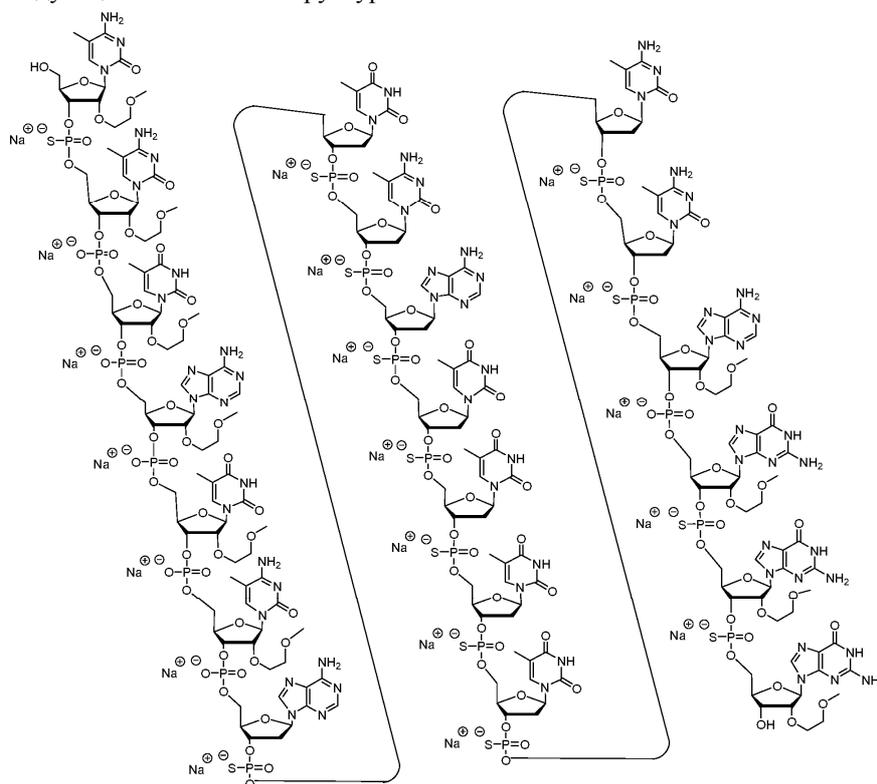
Соединение № 1008874 может быть представлено следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 158

Структура 9. Соединение № 1008874.

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1008874 может быть представлена следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 158

Структура 10. Натриевая соль соединения № 1008874.

6. Соединение № 1008910.

Соединение № 1008910 может быть охарактеризовано как гэпмер 5-10-5 МОЕ, имеющий последовательность (от 5' к 3') TCTGTACTTTTCTCATGTGC (включенную в данный документ как SEQ ID NO: 2544), где каждый из нуклеотидов 1-5 и 16-20 (от 5' к 3') содержит 2'-МОЕ модификацию, и каждый из нуклеотидов 6-15 представляет собой 2'-дезоксинуклеотиды, при этом межнуклеотидные связи между нуклеотидами 2-3, 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 представляют собой межнуклеотидные фосфодизэфирные связи и межнуклеотидные связи между нуклеотидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфотриатные межнуклеотидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

Соединение № 1008910 может быть охарактеризовано следующей формулой:

Tes mCeo Teo Geo Tes Ads mCds Tds Tds Tds mCds Tds mCds Ads Teo Geo Tes Ges mCe;

где A = адениновое нуклеос основание;

mC = 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;

G = гуаниновое нуклеос основание;

T = тиминное нуклеос основание;

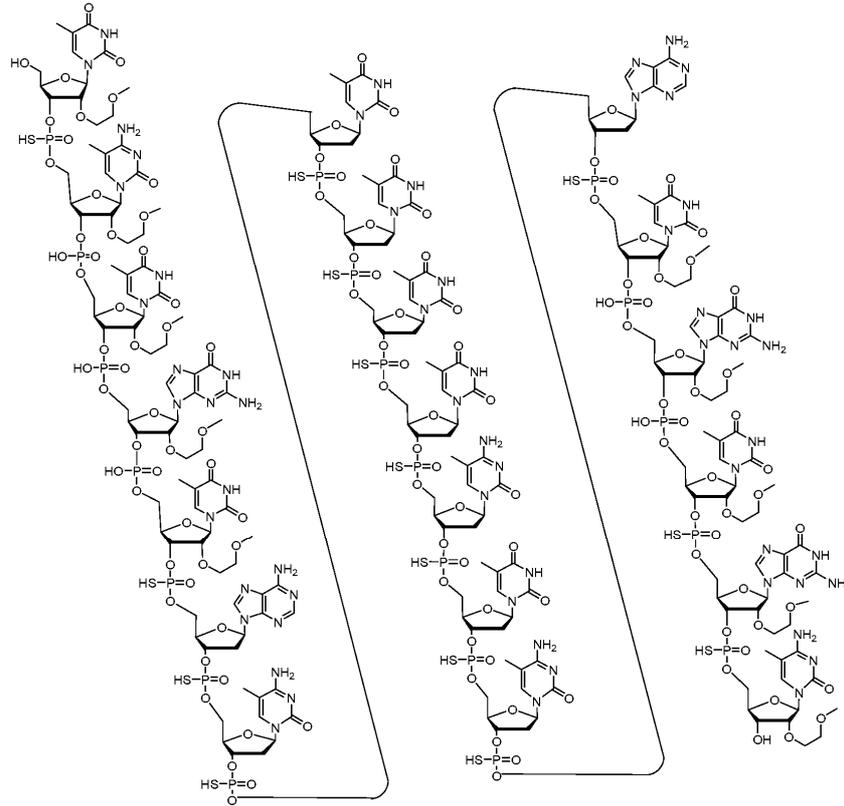
e = 2'-O(CH₂)₂OCH₃ рибозильный сахарный фрагмент;

d = 2'-дезоксирибозильный сахарный фрагмент;

s = тиофосфатная межнуклеотидная связь;

o = фосфодизэфирная межнуклеотидная связь.

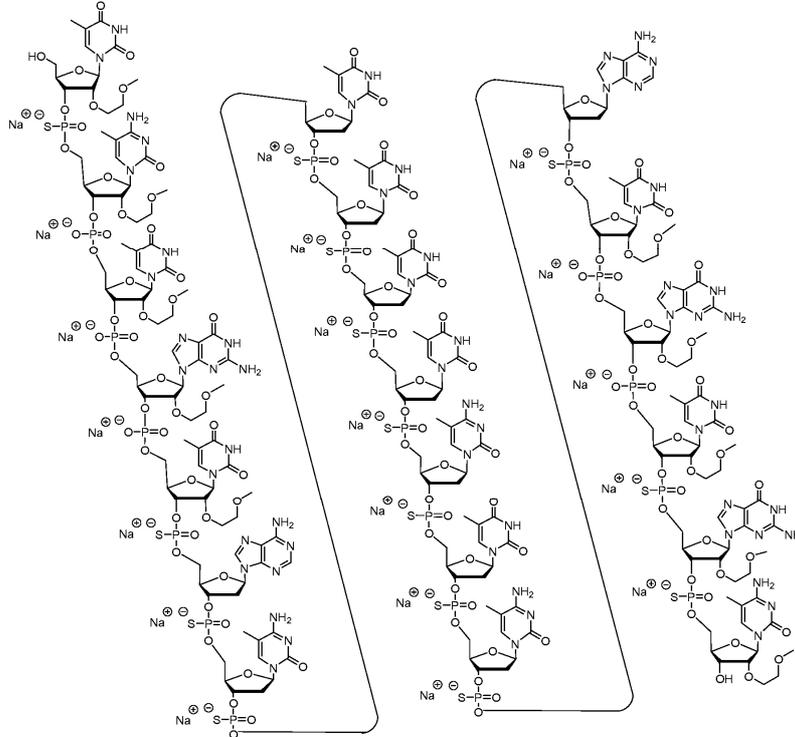
Соединение № 1008910 может быть представлено следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 2544

Структура 11. Соединение № 1008910.

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1008910 может быть представлена следующей химической структурой:



SEQ ID NO: 2544

Структура 12. Натриевая соль соединения № 1008910 VIII. Некоторые сравнительные композиции.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564122, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles et al., Nature, 2017, 544(7650):362-366 (оба включены в настоящий документ посредством ссылки), является соединением сравнения. Соединение № 564122 представляет собой 5-10-5

МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') TGCATAGATTCCATCAAAAG (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 67), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564127, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, представляет собой соединение сравнения. Соединение № 564127 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') CTCTCCAT-TATTTCTTACAG (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 33), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564133, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, представляет собой соединение сравнения. Соединение № 564133 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') GCTAACTGGTTT-GCCCTTGC (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 32), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564143, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, представляет собой соединение сравнения. Соединение № 564143 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') GGAGCTGGA-GAACCATGAGC (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 188), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564150, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, представляет собой соединение сравнения. Соединение № 564150 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') CTGGTA-CAGTTGCTGCTGCT (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 330), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564188, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, представляет собой соединение сравнения. Соединение № 564188 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') CCCAAAGGGTTAATTAGGAT (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 2901), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564210, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, представляет собой соединение сравнения. Соединение № 564210 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') CCCATACGCGGTGAATTCTG (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 112), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединение № 564216, которое ранее было описано в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, представляет собой соединение сравнения. Соединение № 564216 представляет собой 5-10-5 МОЕ-гэпмер, имеющий последовательность от (от 5' к 3') GTGGGATA-SAAATTCTAGGC (включенную в настоящий документ как SEQ ID NO: 190), где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, и каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 содержит группу 2'-OCH₂CH₂OCH₃.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, являются лучшими по сравнению с соединениями, описанными в WO 2015/143246 и в Scoles, 2017, поскольку они демонстрируют одно или более улучшенных свойств.

Соединение 874218.

Например, как показано в примере 13 (ниже), соединение 874218 продемонстрировало балл по шкале батареи клинико-функциональных тестов (КФТ) 1,00 у мышей дикого типа, тогда как каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 продемонстрировали балл по шкале батареи КФТ 7,00. Таким образом, соединение 874218 очевидно является более переносимым, чем каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 в этом анализе.

Соединение 1008854.

Например, как показано в примере 13 (ниже), соединение 1008854 продемонстрировало балл по шкале батареи клинико-функциональных тестов (КФТ) 1,00 у мышей дикого типа, тогда как каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 продемон-

стрировали балл по шкале батареи КФТ 7,00. Таким образом, соединение 1008854 очевидно является более переносимым, чем каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 в этом анализе.

Соединение 1008862.

Например, как показано в примере 13 (ниже), соединение 1008862 продемонстрировало балл по шкале батареи клинико-функциональных тестов (КФТ) 2,50 у мышей дикого типа, тогда как каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 продемонстрировали балл по шкале батареи КФТ 7,00. Таким образом, соединение 1008862 очевидно является более переносимым, чем каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 в этом анализе.

Соединение 1008870.

Например, как показано в примере 13 (ниже), соединение 1008870 продемонстрировало балл по шкале батареи клинико-функциональных тестов (КФТ) 1,00 у мышей дикого типа, тогда как каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 продемонстрировали балл по шкале батареи КФТ 7,00. Таким образом, соединение 1008870 очевидно является более переносимым, чем каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 в этом анализе.

Соединение 1008874.

Например, как показано в примере 13 (ниже), соединение 1008874 продемонстрировало балл по шкале батареи клинико-функциональных тестов (КФТ) 1,25 у мышей дикого типа, тогда как каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 продемонстрировали балл по шкале батареи КФТ 7,00. Таким образом, соединение 1008874 очевидно является более переносимым, чем каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 в этом анализе.

Соединение 1008910.

Например, как показано в примере 13 (ниже), соединение 1008910 продемонстрировало балл по шкале батареи клинико-функциональных тестов (КФТ) 0,00 у мышей дикого типа, тогда как каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 продемонстрировали балл по шкале батареи КФТ 7,00. Таким образом, соединение 1008910 очевидно является более переносимым, чем каждое из соединений сравнения №№ 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210 и 564216 в этом анализе.

IX. Некоторые области горячих точек.

1. Нуклеососнования 2,455-2,483 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления нуклеососнования 2,455-2,483 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеососнованиям 2,455-2,483 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеососнований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss.

Последовательности нуклеососнований SEQ ID NO: 286, 287, 1113, 1188, 1260, 1336, 1412, 2391, 2468 и 3002 комплементарны нуклеососнованиям 2 455-2 483 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеососнованиям 2,455-2,483 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 67% снижение РНК ATXN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

2. Нуклеососнования 4 393-4 424 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления нуклеососнования 4,393-4,424 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеососнованиям 4,393-4,424 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеососнований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss.

Последовательности нуклеососнований SEQ ID NO: 1945, 2020, 2316, 2392, 2469, 2546, 2623, 2697, 2926, 3003, 3080 и 3157 комплементарны нуклеососнованиям 4 393-4 424 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементар-

ные нуклеосомы 4,393-4,424 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 64% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

3. Нуклеосомы 4 413-4 437 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления нуклеосомы 4,413-4,437 SEQ ID NO: 1 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеосомы 4,413-4,437 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеосом. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss.

Последовательности нуклеосом SEQ ID NO: 2247, 2317, 2393, 2470, 2927 и 3004 комплементарны нуклеосомы 4 413-4 437 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеосомы 4,413-4,437 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 68% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

4. Нуклеосомы 4 525-4 554 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеосомы 4,525-4,554 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеосомы 4,525-4,554 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеосом. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss.

Последовательности нуклеосом SEQ ID NO: 1948, 2319, 2549, 2625, 2701, 2777, 2853, 2929, 3006, 3083 и 3160 комплементарны нуклеосомы 4 525-4 554 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеосомы 4,525-4,554 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 79% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

5. Нуклеосомы 4 748-4 771 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеосомы 4,748-4,771 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеосомы 4,748-4,771 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеосом. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss.

Последовательности нуклеосом SEQ ID NO: 2175, 2626, 2702, 2778 и 3161 комплементарны нуклеосомы 4748-4771 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеосомы 4,748-4,771 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 70% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

6. Нуклеосомы 9 927-9 954 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеосомы 9,927-9,954 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеосомы 9,927-9,954 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеосом. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss.

Последовательности нуклеосом SEQ ID NO: 2177, 2399, 2476, 2553, 2629, 2705, 3010, 3087 и

("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': sooooooooooooo.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 2109, 2334, 2411, 2488, 2565 и 3022 комплементарны нуклеоснованиям 32 328-32 352 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 32,328-32,352 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 66% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

15. Нуклеоснования 32 796-32 824 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 32,796-32,824 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 32,796-32,824 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэдмеры. В определенных вариантах осуществления гэдмеры - это гэдмеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': sooooooooooooo.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 902, 2335, 2412, 2489, 2566, 2869, 2945, 3023, 3100 и 3177 комплементарны нуклеоснованиям 32 796-32 824 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 32,796-32,824 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 72% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

16. Нуклеоснования 32 809-32 838 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 32,809-32,838 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 32,809-32,838 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэдмеры. В определенных вариантах осуществления гэдмеры - это гэдмеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': sooooooooooooo.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 979, 2336, 2413, 2490, 2567, 2643, 2870, 2946, 3024, 3101 и 3178 комплементарны нуклеоснованиям 32 809-32 838 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 32,809-32,838 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 60% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

17. Нуклеоснования 36 308-36 334 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 36,308-36,334 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 36,308-36,334 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэдмеры. В определенных вариантах осуществления гэдмеры - это гэдмеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': sooooooooooooo.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 1280, 2338, 2415, 2644, 2720, 2796, 2872 и 2948 комплементарны нуклеоснованиям 36 308-36 334 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 36,308-36,334 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 69% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

18. Нуклеоснования 36 845-36 872 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 36,845-36,872 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 36,845-36,872 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэдмеры. В определенных

вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 2035, 2339, 2645, 2721, 2797, 2873, 2949, 3103 и 3180 комплементарны нуклеоснованиям 36 845-36 872 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 36,845-36,872 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 63% снижение РНК ATXN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

19. Нуклеоснования 49 147-49 173 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 49,147-49,173 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 49,147-49,173 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 1439, 2575, 2651, 2727, 2803, 3032, 3109 и 3186 комплементарны нуклеоснованиям 49 147-49 173 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 49,147-49,173 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 69% снижение РНК ATXN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

20. Нуклеоснования 57 469-57 494 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 57,469-57,494 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 57,469-57,494 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 2045, 2121, 2426, 2503, 2580, 3037 и 3114 комплементарны нуклеоснованиям 57 469-57 494 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 57,469-57,494 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 49% снижение РНК ATXN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

21. Нуклеоснования 82 848-82 874 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 82 848-82 874 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 82 848-82 874 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 1982, 2359, 2436, 2513, 2590, 2969, 3047 и 3124 комплементарны нуклеоснованиям 82 848-82 874 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 82,848-82,874 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 57% снижение РНК ATXN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

22. Нуклеоснования 83 784-83 813 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 83,784-83,813 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 83,784-83,813 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществ-

ления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 849, 2361, 2438, 2515, 2592, 2668, 2744, 2971, 3049, 3126 и 3203 комплементарны нуклеоснованиям 83 784-83 813 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 83,784-83,813 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 76% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

23. Нуклеоснования 84 743-84 782 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 84,743-84,782 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 84,743-84,782 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 2210, 2441, 2518, 2595, 2671, 2747, 2823, 2899, 2975, 3052, 3129 и 3206 комплементарны нуклеоснованиям 84 743-84 782 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 84,743-84,782 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 58% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

24. Нуклеоснования 84 813-84 839 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 84,813-84,839 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 84,813-84,839 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 542, 2286, 2672, 2748, 2824, 2900, 3130 и 3207 комплементарны нуклеоснованиям 84 813-84 839 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 84,813-84,839 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 69% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

25. Нуклеоснования 85 051-85 076 SEQ ID NO: 2

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 85,051-85,076 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеоснованиям 85,051-85,076 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеоснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssssooss.

Последовательности нуклеоснований SEQ ID NO: 773, 850, 2673, 2749, 2825, 3131 и 3208 комплементарны нуклеоснованиям 85 051-85 076 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеоснованиям 85,051-85,076 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 57% снижение РНК АТХN2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

26. Нуклеоснования 97 618-97 643 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления нуклеоснования 97,618-97,643 SEQ ID NO: 2 содержат область

область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды комплементарны нуклеосомам 1,075-1,146 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеосом. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэммеры. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 5-10-5 МОЕ. В определенных вариантах осуществления гэммеры - это гэммеры 6-10-4 МОЕ. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': в определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные ("o") и фосфоротиоатные ("s") межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5' к 3': soooossssssooss.

Последовательности нуклеосом SEQ ID NO: 33, 1485, 1561, 1637, 1714, 1788, 1861, 1936, 2013, 2088, 2164, 2467, 2544, 3001, 3232, 3233, 3234, 3235, 3237, 3238, 3239, 3298, 3299, 3300, и 3301 комплементарны нуклеосомам 1075-1146 SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеосомам 1075-1146 SEQ ID NO: 1, обеспечивают по меньшей мере 49% снижение мРНК АТХН2 *in vitro* в стандартном клеточном анализе.

Неограничивающее описание и включение посредством ссылки

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

Хотя некоторые соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, были описаны конкретно в соответствии с определенными вариантами осуществления, следующие примеры служат только для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не подразумевают их ограничения. Все ссылки, номера доступа GenBank и т.п., цитируемые в данной заявке, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Хотя в перечне последовательностей, прилагаемом к этому поданному документу, каждая последовательность идентифицирована как "РНК" или "ДНК", как требуется, в действительности эти последовательности могут быть изменены любой комбинацией химических модификаций. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такое обозначение как "РНК" или "ДНК" для описания модифицированных олигонуклеотидов является, в некоторых случаях, произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2'-ОН сахарный фрагмент и тиминовое основание, можно описать как ДНК, имеющую модифицированный сахар (2'-ОН вместо одного 2'-Н ДНК) или как РНК, имеющую модифицированное основание (тимин (метилированный урацил) вместо урацила РНК). Соответственно, подразумевается, что последовательности нуклеиновых кислот, представленные в данном документе, включая, но не ограничиваясь таковыми в перечне последовательностей, охватывают нуклеиновые кислоты, содержащие любую комбинацию природной или модифицированной РНК и/или ДНК, включая, но не ограничиваясь этим, такие нуклеиновые кислоты, имеющие модифицированные нуклеосома. В качестве дополнительного примера и без ограничения, олигомерное соединение, имеющее последовательность нуклеосом "АТСТГТСТ", охватывает любые олигомерные соединения, имеющие такую последовательность нуклеосом, как модифицированные, так и немодифицированные, включая, но не ограничиваясь этим, такие соединения, содержащие основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность "АУСТГТСТ", и соединения, имеющие часть оснований ДНК и часть оснований РНК, такие как "АУСТГТСТ", и олигомерные соединения, имеющие другие модифицированные нуклеосома, такие как "АТ¹³СТГТСТ", где ¹³С обозначает цитозиновое основание, содержащее металльную группу в 5-позиции.

Некоторые соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или более асимметричных центров и, следовательно, 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 сахарных аномеров, или как (D) или (L), например, для аминокислот и т.д. Соединения, представленные в данном документе, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Представленные в данном документе соединения, которые изображены или описаны с неопределенной стереохимией, включают все такие возможные изомеры, включая их стереослучайные и оптически чистые формы, если не указано иное. Аналогично, таутомерные формы соединений согласно данному документу также включены, если не указано иное. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, 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 замены дейтерием для каждого из атомов водорода ¹H. Изотопные замещения, охватываемые соединениями со-

гласно данному документу, включают, но не ограничиваются этим: ^2H или ^3H вместо ^1H , ^{13}C или ^{14}C вместо ^{12}C , ^{15}N вместо ^{14}N , ^{17}O или ^{18}O вместо ^{16}O , и ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , или ^{36}S вместо ^{32}S . В определенных вариантах осуществления замещения нерадиоактивным изотопом могут придавать новые свойства олигомерному соединению, которые полезны для применения в качестве терапевтического или исследовательского инструмента. В определенных вариантах осуществления замещения радиоактивным изотопом могут сделать соединение пригодным для исследовательских или диагностических целей, таких как визуализация.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют определенные варианты осуществления данного описания и не являются ограничивающими. Кроме того, когда предусмотрены конкретные варианты осуществления, авторы изобретения предполагают общее применение этих конкретных вариантов осуществления. Например, описание олигонуклеотида, имеющего конкретный мотив, обеспечивает соответствующее обоснование для дополнительных олигонуклеотидов, имеющих такой же или подобный мотив. И, например, если конкретная высокоаффинная модификация появляется в конкретной позиции, другие высокоаффинные модификации в той же позиции считаются подходящими, если не указано иное.

Пример 1. Влияние 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на АТХN2 РНК человека *in vitro*, однократная доза/

Конструировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте АТХN2 человека, и исследовали их в отношении влияния на РНК АТХN2 в клетках SCA2-04. SCA2-04 представляет собой линию клеток фибробластов пациента с 34 CAG-повторами. Модифицированные олигонуклеотиды исследовали в серии экспериментов, которые имели сходные культуральные условия.

Культивируемые клетки SCA2-04 с плотностью 20 000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с концентрацией 2000 или 7000 нМ модифицированного олигонуклеотида, как указано в таблицах ниже, или без модифицированного олигонуклеотида для необработанных контролей. Приблизительно через 24 часа РНК выделяли из клеток и измеряли уровни РНК АТХN2 методом количественной ПЦР в реальном времени. Набор праймеров и зондов человека hAtaxin_LTS01321 (прямая последовательность ATATGGACTCCAGTTATGCAAAAAGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 10; обратная последовательность TCGCCATTCACCTTTCAGCACTGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; последовательность зонда ATGCTTTTACTGACTCTGC, обозначенная в данном документе как SEQ ID: 12), был использован для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента уровней РНК АТХN2 относительно необработанных контрольных клеток.

Модифицированные олигонуклеотиды, отмеченные звездочкой (*), нацелены на область ампликона набора зондов и праймеров. Можно использовать дополнительные анализы для измерения активности и эффективности олигонуклеотидов, нацеленных на область ампликона.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах ниже представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеиновых оснований, при этом центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкируется крыльями на 5'-конце и на 3'-конце, содержащими пять 2'-МОЕ нуклеозидов. Сахарный мотив для гэпмеров (от 5' к 3'): eeeeeeeeeeeeeee; где "d" представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар, а "e" представляет 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (от 5' к 3'): soooooeoooooooooss; где "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а "s" представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь. Каждый цитозинный остаток представляет собой 5-метилцитозин. "Старт-сайт" обозначает крайний 5'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. "Стоп-сайт" обозначает крайний 3'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, перечисленный в таблицах ниже, комплементарен последовательностям нуклеиновых кислот АТХN2 человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. "Н/Д" указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100% комплементарностью. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные последовательности азотистых оснований АТХN2 человека, уменьшали количество РНК АТХN2 человека.

Таблица 1

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями при концентрации 7000 нМ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2 % контроль	SEQ ID NO
708134	929	948	Н/Д	Н/Д	GATTCATCAAAAGAAATCG	16	30
708155	1094	1113	49268	49287	CGAACTGGATTCTGТАCTTT	14	31
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	10	32
755233	1123	1142	49297	49316	CTCTCCATTATTTCTTCACG	7	33
756933	717	736	2707	2726	CGGGCGGGGGCTGCTGCTGC	20	34
756934	723	742	2713	2732	CAGCCGCGGGCGGGGGCTGC	89	35
756935	729	748	2719	2738	CATTGGCAGCCGCGGGGCGGC	33	36
756936	735	754	2725	2744	TGCGGACATTGGCAGCCGCG	51	37
756937	741	760	2731	2750	CGGGCTTGCGGACATTGGCA	15	38
756938	747	766	2737	2756	TGCCGCCGGGCTTGCGGACA	27	39
756939	759	778	2749	2768	CTAGAAGGCCGCTGCCGCGC	50	40

044985

756940	778	797	2768	2787	GGCGCGGCGCGGGCGA CGC	13	41
756941	784	803	2774	2793	GGCGAAGGCGGCGGCGC GGG	49	42
756942	790	809	2780	2799	GAGGACGCGGAAGGCGC GGC	16	43
756943	796	815	2786	2805	GAGGACGAGGACGGCGA AGG	25	44
756944	802	821	2792	2811	GAGACCGAGGACGAGGA CGG	34	45
756945	808	827	2798	2817	GACGAGGAGACCGAGGA CGA	19	46
756946	814	833	2804	2823	GCCGAGGACGAGGAGAC CGA	13	47
756947	820	839	2810	2829	GCCGTGGCCGAGGACGA GGA	23	48
756948	826	845	2816	2835	GAGGGAGCCGTGGCCGA GGA	36	49
756949	832	851	2822	2841	ACCGAGGAGGGAGCCGT GGC	47	50
756950	838	857	2828	2847	GCGACCACCGAGGAGGG AGC	51	51
756951	844	863	2834	2853	GTCGCCGCGACCACCGAG GA	20	52
756952	850	869	2840	2859	CCGAGGTCGCCGCGACC AC	25	53
756953	856	875	2846	2865	CCGCCCGCGGAGGTCGCC GC	15	54
756954	862	881	2852	2871	GGCCTCCCGCCCGGAG GT	61	55
756955	868	887	2858	2877	AGGCCGGCCTCCCGCCG CC	33	56
756956	874	893	2864	2883	CTGCCAGGCCGGCCTC CC	34	57
756957	880	899	Н/Д	Н/Д	CGACCTTGCCAGGCCG GG	31	58
756958	886	905	Н/Д	Н/Д	CTGTTTCGACCTTGCCC AG	28	59
756959	892	911	45746	45765	TTGTTACTGTTTCGACCTC T	6	60

756960	898	917	45752	45771	AGTCCTTTGTTACTGTTTC G	9	61
756961	904	923	45758	45777	TGAGGCAGTCCTTTGTTA CT	14	62
756962	910	929	45764	45783	GTAGACTGAGGCAGTCCT TT	17	63
756963	930	949	47449	47468	AGATTCCATCAAAGAAA TC	16	64
756964	932	951	47451	47470	ATAGATTCCATCAAAGA AA	19	65
756965	934	953	47453	47472	GCATAGATTCCATCAAAA GA	22	66
756966	935	954	47454	47473	TGCATAGATTCCATCAAA AG	18	67
756967	936	955	47455	47474	TTGCATAGATTCCATCAA AA	21	68
756968	938	957	47457	47476	ATTTGCATAGATTCCATC AA	23	69
756969	940	959	47459	47478	ATATTTGCATAGATTCCA TC	13	70
756970	941	960	47460	47479	CATATTTGCATAGATTCC AT	13	71
756971	947	966	47466	47485	CATCCTCATATTTGCATA GA	31	72
756972	953	972	47472	47491	ATGAACCATCCTCATATT TG	15	73
756973	959	978	47478	47497	AAGTATATGAACCATCCT CA	17	74
756974	965	984	47484	47503	TGATGTAAGTATATGAAC CA	33	75
756975	971	990	47490	47509	AACAACCTGATGTAAGTAT AT	16	76
756976	979	998	Н/Д	Н/Д	TTGGAGCCAACAACCTGAT GT	28	77
756977	986	1005	Н/Д	Н/Д	TTCACATTTGGAGCCAAC AA	17	78
756978	992	1011	48691	48710	TTGTACTTCACATTTGGA GC	8	79
756979	998	1017	48697	48716	TTCACTTGTACTTCACAT T	20	80

044985

756980	1004	1023	48703	48722	TCCATTTTTCACTTGACT T	9	81
756981	1010	1029	48709	48728	TATACCTCCATTTTTCACT T	11	82
756982	1016	1035	48715	48734	TTCATATATACCTCCATTT T	33	83
756983	1022	1041	48721	48740	AACTCCTTCATATATAACC TC	11	84
756984	1028	1047	48727	48746	TTTAAAAACTCCTTCATA TA	39	85
756985	1034	1053	48733	48752	GTAAGTTTTAAAACTCC TT	8	86
756986	1040	1059	48739	48758	CGGACTGTAAGTTTTAAA AA	12	87
756987	1046	1065	Н/Д	Н/Д	ACACTTCGGACTGTAAGT TT	14	88
756988	1052	1071	Н/Д	Н/Д	CAAATCACACTTCGGACT GT	18	89
756989	1058	1077	Н/Д	Н/Д	AAGTACCAAATCACACTT CG	9	90
756990	1064	1083	49238	49257	GGCATCAAGTACCAAATC AC	20	91
756991	1070	1089	49244	49263	ATGTGCGGCATCAAGTAC CA	9	92
756992	1076	1095	49250	49269	TTTCTCATGTGCGGCATC AA	19	93
756993	1082	1101	49256	49275	TGTACTTTTCTCATGTGCG G	5	94
756994	1088	1107	49262	49281	GGATCTGTACTTTTCTCA T	37	95
756995	1100	1119	49274	49293	CGGCCCGAACTGGATTC TG	17	96
756996	1124	1143	49298	49317	ACTCTCATTATTTCTTCA C	7	97
756997	1126	1145	49300	49319	ATACTCTCATTATTTCTT C	4	98
756998	1128	1147	49302	49321	AAATACTCTCATTATTT CT	13	99
756999	1129	1148	49303	49322	AAAATACTCTCATTATT TC	34	100

757000	1135	1154	49309	49328	TTGAACAAAATACTCTCC AT	9	101
757001	1141	1160	49315	49334	GAACATTTGAACAAAATA CT	38	102
757002	1147	1166	49321	49340	AAGTCTGAACATTTGAAC AA	12	103
757003	1153	1172	49327	49346	ACAACAAAAGTCTGAACAT TT	24	104
757004	1159	1178	49333	49352	TGTACCACAACAAAGTCT GA	30	105
757005*	1171	1190	49345	49364	ATATCTTTAAACTGTACC AC	7	106
757006*	1177	1196	49351	49370	GAGTCCATATCTTTAAAC TG	17	107

Таблица 2

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями при концентрации 2000 нМ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTG C	1	32
708200	1478	1497	81638	81657	TGCTAACTGGTTTGCCCTT G	14	108
708201	1480	1499	81640	81659	TCTGCTAACTGGTTTGCCC T	7	109
708203	1482	1501	81642	81661	CTTCTGCTAACTGGTTTGC C	6	110
755237	1562	1581	81722	81741	TGCTGTGTATTTTTCTTCCT	4	111
755240	1693	1712	83304	83323	CCCATACGCGGTGAATTCT G	24	112
757007*	1183	1202	49357	49376	ТААСТGGAGTCCATATCTT T	11	113
757008*	1189	1208	49363	49382	TTTGCATAACTGGAGTCCA T	1	114
757009*	1195	1214	Н/Д	Н/Д	TCTCTTTTTGCATAACTGG A	0	115

044985

757010*	1201	1220	Н/Д	Н/Д	AAAGCATCTCTTTTGCAT A	10	116
757011*	1207	1226	Н/Д	Н/Д	TCAGTAAAAGCATCTCTTT T	16	117
757012*	1213	1232	76350	76369	GCAGAGTCAGTAAAAGCA TC	3	118
757013*	1219	1238	76356	76375	CTGATAGCAGAGTCAGTA AA	10	119
757014*	1225	1244	76362	76381	TTAGCACTGATAGCAGAG TC	0	120
757015*	1231	1250	76368	76387	TTCACCTTAGCACTGATAG C	3	121
757016*	1237	1256	76374	76393	TCGCCATTCACCTTAGCAC T	0	122
757017	1258	1277	76395	76414	TCCAGGTCCTTCTCTTTGT G	45	123
757018	1264	1283	76401	76420	CAGGGCTCCAGGTCCTTCT C	17	124
757019	1270	1289	76407	76426	GCATCCAGGGCTCCAGG TC	24	125
757020	1276	1295	76413	76432	TCACCTGCATCCAGGGCT C	9	126
757021	1282	1301	76419	76438	GTGAGTTCACCTGCATCCC A	6	127
757022	1288	1307	76425	76444	TTGGCTGTGAGTTCACCTG C	9	128
757023	1294	1313	76431	76450	TCCTCATTGGCTGTGAGTT C	14	129
757024	1300	1319	76437	76456	TCAAGTTCCTCATTGGCTG T	17	130
757025	1312	1331	76449	76468	TTTTCAAAGCCTCAAGTT C	65	131
757026	1335	1354	Н/Д	Н/Д	GATCCCATCCATTAGATAC G	8	132
757027	1350	1369	80705	80724	GAAACATATCATTGGGAT CC	13	133
757028	1356	1375	80711	80730	TATATCGAAACATATCATT G	6	134
757029	1362	1381	80717	80736	CTTCATTATATCGAAACAT A	22	135

044985

757030	1368	1387	80723	80742	AATTTTCTTCATTATATCG A	56	136
757031	1374	1393	80729	80748	CACCATAATTTTCTTCATT A	14	137
757032	1380	1399	80735	80754	ACACTACACCATAATTTTC T	20	138
757033	1412	1431	Н/Д	Н/Д	TGTATACGAAGATAAACT GC	21	139
757034	1430	1449	Н/Д	Н/Д	ATCTCTTTCTAAGGGCACT G	5	140
757035	1442	1461	81602	81621	TTCTTCTGAGTTATCTCTTT	18	141
757036	1448	1467	81608	81627	TAAAAATTCTTCTGAGTTA T	80	142
757037	1454	1473	81614	81633	CCGTTTTAAAAATCTTCT G	5	143
757038	1460	1479	81620	81639	TGCTTCCCGTTTTAAAAAT T	23	144
757039	1466	1485	81626	81645	TGCCCTTGCTTCCCGTTTT A	25	145
757040	1472	1491	81632	81651	CTGGTTTGCCCTTGCTTCC C	6	146
757041	1474	1493	81634	81653	AACTGGTTTGCCCTTGCTT C	16	147
757042	1476	1495	81636	81655	CTAACTGGTTTGCCCTTGC T	16	148
757043	1484	1503	81644	81663	TTCTTCTGCTAACTGGTTT G	21	149
757044	1490	1509	81650	81669	CTCAATTTCTTCTGCTAAC T	35	150
757045	1496	1515	81656	81675	ACTTGACTCAATTTCTTCT G	4	151
757046	1502	1521	81662	81681	CTGGGCACTTGACTCAATT T	14	152
757047	1508	1527	81668	81687	TTTGACTGGGCACTTGAC T	21	153
757048	1514	1533	81674	81693	TCGAGCTTTGTACTGGGCA C	10	154
757049	1520	1539	81680	81699	GGCCACTCGAGCTTTGTAC T	13	155
757050	1526	1545	81686	81705	TTCCAGGGCCACTCGAGCT T	8	156

044985

757051	1532	1551	81692	81711	ATCATTTCAGGGCCACT C	14	157
757052	1538	1557	81698	81717	CCTATCATCATTTCCAGG G	2	158
757053	1544	1563	81704	81723	CTCACTCCTATCATCATTT T	13	159
757054	1550	1569	81710	81729	TTCTTCCTCACTCCTATCA T	61	160
757055	1556	1575	81716	81735	GTATTTTCTTCTCACTC C	2	161
757056	1568	1587	81728	81747	CTGAACTGCTGTGTATTTT T	13	162
757057	1574	1593	81734	81753	ATTTCTCTGAACTGCTGTG T	2	163
757058	1580	1599	81740	81759	ACTGGAATTTCTCTGAACT G	10	164
757059	1603	1622	81763	81782	TTTATGCTGTGCCCTCAC G	42	165
757060	1609	1628	81769	81788	CTAGTGTATGCTGTGCC C	10	166
757061	1615	1634	Н/Д	Н/Д	TTTCCCTAGTGTATGCT T	39	167
757062	1621	1640	Н/Д	Н/Д	TATTTATTTCCCTAGTGT T	33	168
757063	1633	1652	83244	83263	CCAGGAGGAATATATTTA TT	16	169
757064	1639	1658	83250	83269	CTTTGTCCAGGAGGAATAT A	19	170
757065	1645	1664	83256	83275	CTATTTCTTTGTCCAGGAG G	7	171
757066	1651	1670	83262	83281	ACTTCTCTATTTCTTTGTCC	0	172
757067	1657	1676	83268	83287	GATATGACTTCTCTATTTT T	13	173
757068	1663	1682	83274	83293	CCCCAGGATATGACTTCTC T	16	174
757069	1669	1688	83280	83299	CCACTTCCCAGGATATGA C	31	175
757070	1675	1694	83286	83305	TGTCTCCCACTTCCCAGG A	10	176
757071	1681	1700	83292	83311	GAATTCTGTCTCCCACTTC C	24	177

757072	1687	1706	83298	83317	CGCGGTGAATTCTGTCTCC C	3	178
757073	1688	1707	83299	83318	ACGCGGTGAATTCTGTCTC C	5	179
757074	1690	1709	83301	83320	ATACGCGGTGAATTCTGTC T	7	180
757075	1692	1711	83303	83322	CCATACGCGGTGAATTCTG T	6	181
757076	1694	1713	83305	83324	GCCCATACGCGGTGAATT CT	11	182
757077	1696	1715	83307	83326	TGGCCCATACGCGGTGAA TT	15	183
757078	1698	1717	83309	83328	GCTGGCCCATACGCGGTG AA	21	184

Таблица 3

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями при концентрации 2000 нМ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTG C	8	32
708237	1783	1802	83394	83413	TTAACTACTCTTTGGTCTG A	36	185
708247	1903	1922	85399	85418	CTGGAGGGCGCCGTGTA GG	26	186
708248	1957	1976	85453	85472	GGAGAACCATGAGCAGAG GG	41	187
755234	1963	1982	85459	85478	GGAGCTGGAGAACCATGA GC	17	188
755236	1969	1988	85465	85484	GAGACAGGAGCTGGAGAA CC	40	189
755239	2099	2118	88209	88228	GTGGGATACAAATTCTAG GC	4	190
757079	1699	1718	83310	83329	GGCTGGCCCATACGCGGT GA	11	191
757080	1705	1724	83316	83335	GATCCAGGCTGGCCATA CG	42	192

044985

757081	1711	1730	83322	83341	GAGCCCGATCCAGGCTGG CC	53	193
757082	1717	1736	83328	83347	GGCATGGAGCCCGATCCA GG	31	194
757083	1723	1742	83334	83353	CTTGATGGCATGGAGCCC GA	64	195
757084	1729	1748	83340	83359	GTGGATCTTGATGGCATGG A	23	196
757085	1735	1754	83346	83365	TGAGAAGTGGATCTTGAT GG	58	197
757086	1741	1760	83352	83371	GAAGTGTGAGAAGTGGAT CT	49	198
757087	1747	1766	83358	83377	AAATCTGAAGTGTGAGAA GT	71	199
757088	1753	1772	83364	83383	GGGTTGAAATCTGAAGTG TG	24	200
757089	1765	1784	83376	83395	GAACCAGAATTCGGGTTG AA	8	201
757090	1771	1790	83382	83401	TGGTCTGAACCAGAATTCG G	31	202
757091	1777	1796	83388	83407	ACTCTTTGGTCTGAACCAG A	47	203
757092	1789	1808	83400	83419	CCTCCATTA ACTACTCTTT G	19	204
757093	1795	1814	Н/Д	Н/Д	GGAACACCTCCATTA ACTA C	34	205
757094	1807	1826	85303	85322	GGCGATGGCCAGGGAACA CC	3	206
757095	1814	1833	85310	85329	TGGGCAAGGCGATGGCCA GG	58	207
757096	1820	1839	85316	85335	AGGAGATGGGCAAGGCGA TG	60	208
757097	1826	1845	85322	85341	AGAGGAAGGAGATGGGCA AG	51	209
757098	1832	1851	85328	85347	TGGGCGAGAGGAAGGAGA TG	37	210
757099	1838	1857	85334	85353	AGAAGGTGGGCGAGAGGA AG	130	211
757100	1844	1863	85340	85359	GTAGCGAGAAGGTGGGCG AG	35	212

044985

757101	1850	1869	85346	85365	TGACTGGTAGCGAGAAGG TG	65	213
757102	1856	1875	85352	85371	GGGACCTGACTGGTAGCG AG	39	214
757103	1862	1881	85358	85377	AGAGTTGGGACCTGACTG GT	28	215
757104	1868	1887	85364	85383	TGGAAGAGAGTTGGGACC TG	10	216
757105	1874	1893	85370	85389	CCGAGGTGGAAGAGAGTT GG	153	217
757106	1880	1899	85376	85395	GGCTGCCCGAGGTGGAAG AG	12	218
757107	1927	1946	85423	85442	GGTCTGGATGGCCGCGAG GG	20	219
757108	1958	1977	85454	85473	TGGAGAACCATGAGCAGA GG	26	220
757109	1960	1979	85456	85475	GCTGGAGAACCATGAGCA GA	24	221
757110	1962	1981	85458	85477	GAGCTGGAGAACCATGAG CA	34	222
757111	1964	1983	85460	85479	AGGAGCTGGAGAACCATG AG	26	223
757112	1966	1985	85462	85481	ACAGGAGCTGGAGAACCA TG	26	224
757113	1968	1987	85464	85483	AGACAGGAGCTGGAGAAC CA	12	225
757114	1975	1994	85471	85490	ATAGTAGAGACAGGAGCT GG	42	226
757115	1981	2000	85477	85496	TTAGGCATAGTAGAGACA GG	66	227
757116	2002	2021	Н/Д	Н/Д	GGCCCTTCTGAAGACATGC G	9	228
757117	2008	2027	Н/Д	Н/Д	CTTGGAGGCCCTTCTGAAG A	105	229
757118	2014	2033	Н/Д	Н/Д	GACATCCTTGGAGGCCCTT C	29	230
757119	2035	2054	88145	88164	GGATGTCGCTGGGCCTTTG G	48	231
757120	2041	2060	88151	88170	TTTCGAGGATGTCGCTGGG C	28	232

757121	2047	2066	88157	88176	CTGTGATTTCGAGGATGTC G	40	233
757122	2053	2072	88163	88182	GAAACTCTGTGATTTTCGAG G	28	234
757123	2059	2078	88169	88188	CCAGCAGAAACTCTGTGA TT	49	235
757124	2065	2084	88175	88194	CCCCTCCAGCAGAAACTC T	20	236
757125	2071	2090	88181	88200	ATGGAACCCCTCCAGCA GA	31	237
757126	2077	2096	88187	88206	CTGGATATGGAACCCCTCC C	26	238
757127	2083	2102	88193	88212	AGGCCACTGGATATGGAA CC	5	239
757128	2089	2108	88199	88218	AATTCTAGGCCACTGGATA T	38	240
757129	2094	2113	88204	88223	ATACAAATTCTAGGCCACT G	9	241
757130	2096	2115	88206	88225	GGATACAAATTCTAGGCC AC	5	242
757131	2098	2117	88208	88227	TGGGATACAAATTCTAGG CC	4	243
757132	2100	2119	88210	88229	TGTGGGATACAAATTCTAG G	31	244
757133	2102	2121	88212	88231	GTTGTGGGATACAAATTCT A	39	245
757134	2122	2141	88232	88251	GTAGCTGCTTCACTGGGTG G	53	246
757135	2128	2147	88238	88257	GGAGGAGTAGCTGCTTCA CT	15	247
757136	2134	2153	88244	88263	GCTACTGGAGGAGTAGCT GC	50	248
757137	2140	2159	88250	88269	GTCCTTGCTACTGGAGGAG T	35	249
757138	2146	2165	88256	88275	GGACTGGTCCTTGCTACTG G	18	250
757139	2152	2171	88262	88281	CCCGAGGGACTGGTCCTTG C	18	251
757140	2158	2177	88268	88287	GTTCCCCCGAGGGACTG GT	33	252

757141	2177	2196	88287	88306	ACTGACCACTGATGACCA CG	34	253
757142	2183	2202	Н/Д	Н/Д	AACCCCACTGACCACTGAT G	85	254
757143	2189	2208	Н/Д	Н/Д	TCTTGGAACCCCACTGACC A	62	255
757144	2195	2214	Н/Д	Н/Д	GGATAATCTTGGAACCCC AC	51	256
757145	2215	2234	91099	91118	CTGGGTCTATGAGTTTATG G	28	257
757146	2221	2240	91105	91124	GGAGACCTGGGTCTATGA GT	17	258
757147	2231	2250	91115	91134	GTTCTGTCTGGGAGACCTG G	13	259
757148	2237	2256	91121	91140	AATACTGTTCTGTCTGGGA G	25	260
757149	2243	2262	91127	91146	ATTTCCAATACTGTTCTGT C	18	261

Таблица 4

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями при концентрации 2000 нМ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTT GC	26	32
757150	2266	2285	91150	91169	GCAAGAAGCTGCCCCACTG GG	90	262
757151	2272	2291	91156	91175	GGAGAAGCAAGAAGCTGG CCC	73	263
757152	2291	2310	91175	91194	TGGAATAATACCAGCTTG GG	39	264
757153	2297	2316	91181	91200	TTCAGTTGGAATAATACC AG	105	265
757154	2303	2322	91187	91206	AACAGCTTCAGTTGGAAT AA	59	266
757155	2309	2328	91193	91212	CATGGCAACAGCTTCAGT TG	66	267

044985

757156	2315	2334	91199	91218	AATAGGCATGGCAACAGC TT	44	268
757157	2321	2340	91205	91224	AGCTGGAATAGGCATGGC AA	32	269
757158	2327	2346	91211	91230	AGATGCAGCTGGAATAGG CA	129	270
757159	2333	2352	91217	91236	CGTAGGAGATGCAGCTGG AA	32	271
757160	2351	2370	91235	91254	CGATGCAGGACTAGCAGG CG	26	272
757161	2357	2376	91241	91260	TCTGTTCGATGCAGGACT AG	23	273
757162	2363	2382	91247	91266	AACAGCTCTGTTCGATGC AG	23	274
757163	2391	2410	Н/Д	Н/Д	TGGAATCTTTAGCCTCAC TA	67	275
757164	2397	2416	Н/Д	Н/Д	GAAGCCTGGAATCTTTAG CC	59	276
757165	2403	2422	91673	91692	GATCTTGAAGCCTGGAAT CT	67	277
757166	2409	2428	91679	91698	GCCTCTGATCTTGAAGCC TG	56	278
757167	2415	2434	91685	91704	AGTTCTGCCTCTGATCTTG A	80	279
757168	2421	2440	91691	91710	CAGGAGAGTTCTGCCTCT GA	131	280
757169	2427	2446	91697	91716	TCCCTGCAGGAGAGTTCT GC	59	281
757170	2433	2452	91703	91722	CTTTATCCCTGCAGGAG AG	79	282
757171	2439	2458	91709	91728	TATTTCTTTATTCCTGC A	56	283
757172	2445	2464	91715	91734	GTTTAATATTTCTTTATT C	89	284
757173	2451	2470	91721	91740	CATTGGGTTAATATTTTC T	54	285
757174	2457	2476	91727	91746	ATGTTTCATTGGGTTTAAT A	39	286
757175	2463	2482	91733	91752	TAGGTGATGTTTCATTGG GT	23	287

757176	2469	2488	91739	91758	AGAAGCTAGGTGATGTTT CA	81	288
757177	2475	2494	91745	91764	CTTTTGAGAAGCTAGGTG AT	90	289
757178	2481	2500	91751	91770	TTTCAGCTTTTGAGAAGC TA	61	290
757179	2487	2506	91757	91776	CTTTGTTTTTCAGCTTTTGA G	35	291
757180	2493	2512	Н/Д	Н/Д	ATATACCTTTGTTTTTCAGC T	31	292
757181	2499	2518	Н/Д	Н/Д	CTGGTGATATACCTTTGTT T	42	293
757182	2505	2524	92046	92065	AAACAACCTGGTGATATAC CT	132	294
757183	2511	2530	92052	92071	GTTCAGAAACAACCTGGTG AT	39	295
757184	2517	2536	92058	92077	TTCTATGTTTCAGAAACAA CT	37	296
757185	2523	2542	92064	92083	TCTGTTTTCTATGTTTCAGA A	58	297
757186	2529	2548	92070	92089	CATCAATCTGTTTTCTATG T	38	298
757187	2535	2554	92076	92095	TTAAATCATCAATCTGTTT T	122	299
757188	2541	2560	92082	92101	ATTTCTTTAAATCATCAAT C	86	300
757189	2547	2566	92088	92107	TCTTAAATTTCTTTAAATC A	128	301
757190	2553	2572	92094	92113	AATCATTCTTAAATTTCTT T	55	302
757191	2559	2578	Н/Д	Н/Д	ACCTAAAATCATTCTTAA AT	141	303
757192	2565	2584	Н/Д	Н/Д	GCTGTAACCTAAAATCAT TC	64	304
757193	2571	2590	Н/Д	Н/Д	AACTTGGCTGTAACCTAA AA	84	305
757194	2577	2596	112886	112905	AAGTAGAACTGGCTGTA AC	59	306
757195	2583	2602	112892	112911	ATTCAGAAGTAGAACTTG GC	82	307

044985

757196	2589	2608	112898	112917	CCATAGATTCAGAAGTAG AA	63	308
757197	2595	2614	112904	112923	GTTGATCCATAGATTCAG AA	61	309
757198	2601	2620	112910	112929	TTAGTAGTTGATCCATAG AT	50	310
757199	2607	2626	112916	112935	TTTTGTTTAGTAGTTGATC C	104	311
757200	2613	2632	112922	112941	CTCTATTTTTGTTTAGTAG T	26	312
757201	2619	2638	112928	112947	CTCCCTCTCTATTTTTGTT T	57	313
757202	2625	2644	112934	112953	ATTTTTCTCCCTCTCTATT T	115	314
757203	2631	2650	112940	112959	CTCTTGATTTTTCTCCCTC T	39	315
757204	2637	2656	112946	112965	TCAAATCTCTTGATTTTTC T	49	316
757205	2643	2662	112952	112971	CTTTGATCAAATCTCTTGA T	59	317
757206	2649	2668	112958	112977	TTTTGTCTTTGATCAAATC T	60	318
757207	2655	2674	112964	112983	GTTCAATTTTGTCTTTGAT C	33	319
757208	2661	2680	112970	112989	CACCTGGTTCAATTTTGTG T	31	320
757209	2667	2686	112976	112995	CCTTAGCACTTGGTTCAA TT	20	321
757210	2673	2692	112982	113001	AAGAATCCTTAGCACTTG GT	20	322
757211	2679	2698	112988	113007	CAATGAAAGAATCCTTAG CA	28	323
757212	2685	2704	112994	113013	TATTTTCAATGAAAGAAT CC	83	324
757213	2691	2710	113000	113019	TGCTGCTATTTTCAATGA AA	20	325
757214	2697	2716	113006	113025	AGTTGCTGCTGCTATTTTC A	37	326
757215	2699	2718	113008	113027	ACAGTTGCTGCTGCTATTT T	50	327

757216	2701	2720	113010	113029	GTACAGTTGCTGCTGCTA TT	36	328
757217	2703	2722	113012	113031	TGGTACAGTTGCTGCTGC TA	50	329
757218	2704	2723	113013	113032	CTGGTACAGTTGCTGCTG CT	17	330
757219	2705	2724	113014	113033	ACTGGTACAGTTGCTGCT GC	21	331
757220	2707	2726	113016	113035	CCACTGGTACAGTTGCTG CT	43	332
757221	2709	2728	113018	113037	TGCCACTGGTACAGTTGC TG	54	333
757222	2715	2734	113024	113043	TGCTGCTGCCACTGGTAC AG	55	334
757223	2721	2740	113030	113049	TCGGCTTGCTGCTGCCAC TG	37	335
757224	2727	2746	113036	113055	GGCTATTCGGCTTGCTGC TG	29	336
757225	2757	2776	113066	113085	TGTTACTAAGTATTGAAG GG	54	337
757226	2763	2782	113072	113091	GCTCCGTGTTACTAAGTA TT	22	338

Таблица 5

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями при концентрации 2000 нМ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTT GC	29	32
757227	2769	2788	113078	113097	TCTTGCTCCGTGTTACT A	48	339
757228	2775	2794	113084	113103	GTCCCCTCTTGCTCCGT G	28	340
757229	2781	2800	113090	113109	CCTCAGGTCCCCTCTTG C	66	341
757230	2787	2806	113096	113115	AAGTGACCTCAGGTCCCC TC	116	342

757231	2793	2812	113102	113121	CTTGGAAGTGACCTCAG GT	37	343
757232	2799	2818	113108	113127	GAACCCCTTGGGAAGTGA CC	39	344
757233	2805	2824	113114	113133	AAGTCTGAACCCCTTGGG AA	47	345
757234	2811	2830	113120	113139	GGCTGGAAGTCTGAACCC CT	28	346
757235	2817	2836	113126	113145	ATGCTGGGCTGGAAGTCT GA	63	347
757236	2823	2842	113132	113151	GTTTACATGCTGGGCTGG AA	31	348
757237	2829	2848	113138	113157	TCTCTGTTTACATGCTGG G	47	349
757238	2835	2854	113144	113163	CGTCTTCTCTGTTTACA T	33	350
757239	2853	2872	113162	113181	CTTCTTCTCTCCTTATC G	74	351
757240	2874	2893	Н/Д	Н/Д	TCCTAACTGCTCAGCTG CG	36	352
757241	2882	2901	Н/Д	Н/Д	TGTTGATTTCCCTAACTGC T	64	353
757242	2888	2907	114848	114867	ATTCAATGTTGATTCCTA A	52	354
757243	2897	2916	114857	114876	TGCATTGGGATTCAATGT TG	41	355
757244	2913	2932	114873	114892	GTGGGTTGAACTCCTTGG CA	89	356
757245	2932	2951	Н/Д	Н/Д	TTTGGCTGAGAGAAGGAA CG	79	357
757246	2938	2957	Н/Д	Н/Д	GAAGGCTTTGGCTGAGAG AA	88	358
757247	2944	2963	Н/Д	Н/Д	GTAGTAGAAGGCTTTGGC TG	58	359
757248	2964	2983	115819	115838	GAGGCCGAGGTGAAGTTG GG	50	360
757249	2970	2989	115825	115844	GTGCTTGAGGCCGAGGTG AA	49	361
757250	2976	2995	115831	115850	TAGGTTGTGCTTGAGGCC GA	29	362

757251	2982	3001	115837	115856	ATGGGCTAGGTTGTGCTT GA	48	363
757252	2988	3007	115843	115862	CCATAGATGGGCTAGGTT GT	84	364
757253	2994	3013	115849	115868	GACCCACCATAGATGGGC TA	87	365
757254	3000	3019	115855	115874	GTTGATGACCCACCATAG AT	88	366
757255	3006	3025	115861	115880	TTGGCTGTTGATGACCCA CC	91	367
757256	3012	3031	115867	115886	CTGGAGTTGCTGTTGAT GA	101	368
757257	3018	3037	115873	115892	TATAAACTGGAGTTGGCT GT	84	369
757258	3024	3043	115879	115898	GCTGAGTATAAACTGGAG TT	52	370
757259	3030	3049	115885	115904	AAACAGGCTGAGTATAAAA CT	114	371
757260	3036	3055	115891	115910	CAAAACAAACAGGCTGA GTA	53	372
757261	3042	3061	115897	115916	TTGGTGCAAAACAAACAG GC	75	373
757262	3048	3067	115903	115922	TCATATTTGGTGCAAAAC AA	74	374
757263	3054	3073	115909	115928	GATACATCATATTTGGTG CA	32	375
757264	3060	3079	115915	115934	GGACTGGATACATCATAT TT	94	376
757265	3066	3085	115921	115940	TCACTGGGACTGGATACA TC	83	377
757266	3079	3098	115934	115953	TGCACGCCTGGGCTCACT GG	70	378
757267	3085	3104	Н/Д	Н/Д	AAAGGTTGCACGCCTGGG CT	27	379
757268	3091	3110	Н/Д	Н/Д	GGGTATAAAGGTTGCACG CC	97	380
757269	3097	3116	Н/Д	Н/Д	GGTATTGGGTATAAAGGT TG	32	381
757270	3103	3122	116339	116358	GTCATAGGTATTGGGTAT AA	60	382

757271	3122	3141	116358	116377	TTGATTCACTGGCATGGG CG	78	383
757272	3128	3147	116364	116383	CTTGGCTTGATTCACTGG CA	30	384
757273	3134	3153	116370	116389	ATATGTCTTGGCTTGATTC A	68	385
757274	3140	3159	116376	116395	TGCTCTATATGTCTTGGCT T	51	386
757275	3146	3165	Н/Д	Н/Д	TGGTACTGCTCTATATGTC T	42	387
757276	3152	3171	Н/Д	Н/Д	CATATTTGGTACTGCTCTA T	105	388
757277	3173	3192	130937	130956	CTGGTCTTGCCGCTGTTG GG	48	389
757278	3179	3198	130943	130962	ATGATGCTGGTCTTGCCG CT	49	390
757279	3185	3204	130949	130968	ACTCTGATGATGCTGGTC TT	98	391
757280	3191	3210	130955	130974	CATGGCACTCTGATGATG CT	120	392
757281	3197	3216	130961	130980	GTGCATCATGGCACTCTG AT	42	393
757282	3203	3222	130967	130986	CGCTGGGTGCATCATGGC AC	37	394
757283	3220	3239	130984	131003	GGTGGGCCCGCTGCTGAC GC	60	395
757284	3226	3245	130990	131009	GCAATCGGTGGGCCCGCT GC	62	396
757285	3232	3251	130996	131015	GTGGCTGCAATCGGTGGG CC	57	397
757286	3269	3288	131033	131052	ACTGTAGGCAACATATTG CG	108	398
757287	3275	3294	131039	131058	CTGAGGACTGTAGGCAAC AT	48	399
757288	3311	3330	131075	131094	TGGCACATGCTGAACAAG GG	32	400
757289	3317	3336	131081	131100	ATAATGTGGCACATGCTG AA	138	401
757290	3323	3342	131087	131106	AGACTGATAATGTGGCAC AT	64	402

757291	3329	3348	Н/Д	Н/Д	ATGCTGAGACTGATAATG TG	77	403
757292	3335	3354	Н/Д	Н/Д	ATGAGGATGCTGAGACTG AT	81	404
757293	3341	3360	Н/Д	Н/Д	ATAGACATGAGGATGCTG AG	85	405
757294	3347	3366	131428	131447	AGGACTATAGACATGAGG AT	25	406
757295	3353	3372	131434	131453	TATTACAGGACTATAGAC AT	58	407
757296	3359	3378	131440	131459	ACCCTGTATTACAGGACT AT	81	408
757297	3365	3384	131446	131465	AGCATTACCCTGTATTAC AG	45	409
757298	3371	3390	131452	131471	CATTCTAGCATTACCCTGT A	90	410
757299	3377	3396	131458	131477	TGCCATCATTCTAGCATT AC	73	411
757300	3383	3402	131464	131483	TGGTGGTGCCATCATTCT AG	51	412
757301	3408	3427	131489	131508	ATACTAAACCAGGCTGGG CG	85	413
757302	3414	3433	131495	131514	AAGAAGATACTAAACCAG GC	41	414
757303	3420	3439	131501	131520	TTGCTGAAGAAGATACTA AA	81	415

Таблица 6

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями при концентрации 2000 нМ

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTG C	19	32
708398	3476	3495	Н/Д	Н/Д	TGGTAATTTGGGACATGC AT	45	416
708400	3494	3513	136967	136986	GCTTGTCTCCTTGTGTAT G	49	417
			147866	147885			

044985

708435	3897	3916	Н/Д	Н/Д	GTACATGAGCCTGAGGTA CG	112	418
708440	3951	3970	Н/Д	Н/Д	TCATTAGCATCATTGGCG CA	49	419
757304	3426	3445	131507	131526	ACTGAGTTGCTGAAGAAG AT	85	420
757305	3432	3451	131513	131532	CCCCGACTGAGTTGCTG AA	63	421
757306	3438	3457	131519	131538	CATGAGCCCCGACTGAG TT	79	422
757307	3444	3463	131525	131544	TCTGCTCATGAGCCCCGT AC	70	423
757308	3464	3483	Н/Д	Н/Д	ACATGCATACATCGCATG CG	98	424
757309	3470	3489	Н/Д	Н/Д	TTTGGGACATGCATACAT CG	111	425
757310	3482	3501	136955	136974	GTTGTATGGTAATTTGGG AC	56	426
757311	3488	3507	136961	136980	CTCCTTGTGTATGGTAAT T	32	427
757312	3500	3519	136973	136992	AGAAGGGCTGTCTCCTT GT	63	428
757313	3506	3525	136979	136998	GTAGAAAGAAGGGCTTGT CT	70	429
757314	3512	3531	136985	137004	GGCAAAGTAGAAAGAAG GGC	54	430
757315	3518	3537	Н/Д	Н/Д	GGAAATGGCAAAGTAGA AAG	97	431
757316	3524	3543	Н/Д	Н/Д	GCCCGTGAAATGGCAAA GT	97	432
757317	3530	3549	Н/Д	Н/Д	AAGGGAGCCCGTGAAAT GG	74	433
757318	3536	3555	144311	144330	CTGAGCAAGGGAGCCCGT GG	82	434
757319	3542	3561	144317	144336	ATACTGCTGAGCAAGGGA GC	54	435
757320	3548	3567	144323	144342	GTGCGCATACTGCTGAGC AA	61	436
757321	3554	3573	144329	144348	GTTAGGGTGCGCATACTG CT	52	437

044985

757322	3579	3598	144354	144373	GTGGAGTATGTGGGTGCA GG	89	438
757323	3586	3605	144361	144380	TGAGGGTGTGGAGTATGT GG	94	439
757324	3592	3611	144367	144386	GAAGGCTGAGGGTGTGGA GT	85	440
757325	3598	3617	144373	144392	GTAGCTGAAGGCTGAGGG TG	70	441
757326	3619	3638	144394	144413	CTTTGCTGCTGTCCAGTGG G	43	442
757327	3625	3644	144400	144419	TGTTGGCTTTGCTGCTGC C	55	443
757328	3631	3650	144406	144425	CCACCATGTTGGCTTTGCT G	60	444
757329	3637	3656	144412	144431	TGACTTCCACCATGTTGG CT	64	445
757330	3643	3662	144418	144437	GCAGGATGACTTCCACCA TG	62	446
757331	3649	3668	144424	144443	CTGGGTGCAGGATGACTT CC	61	447
757332	3656	3675	144431	144450	AACAGGACTGGGTGCAGG AT	80	448
757333	3666	3685	Н/Д	Н/Д	GATGGTGTGAACAGGAC TG	67	449
757334	3672	3691	Н/Д	Н/Д	GGTGTGATGGTGTGAA CA	64	450
757335	3678	3697	145410	145429	CGGCCTGGTGTGATGGT GC	50	451
757336	3684	3703	145416	145435	CCTGGGCGCCTGGTGTGCT GA	64	452
757337	3690	3709	145422	145441	GGAGAGCCTGGGCGCCT GG	74	453
757338	3696	3715	145428	145447	CCAGATGGAGAGCCTGGG CG	81	454
757339	3702	3721	145434	145453	GACTGGCCAGATGGAGAG CC	82	455
757340	3708	3727	145440	145459	GCTGTGGACTGGCCAGAT GG	84	456
757341	3714	3733	145446	145465	ACTGCTGCTGTGGACTGG CC	62	457

044985

757342	3720	3739	145452	145471	TGGCTGACTGCTGCTGTG GA	42	458
757343	3726	3745	145458	145477	GGTAAATGGCTGACTGCT GC	54	459
757344	3747	3766	145479	145498	GAGTTGGCGCAAGCCCCG CG	62	460
757345	3753	3772	145485	145504	AGGGTGGAGTTGGCGCAA GC	88	461
757346	3759	3778	145491	145510	TCATGGAGGGTGGAGTTG GC	97	462
757347	3765	3784	145497	145516	CAGGTGTCATGGAGGGTG GA	103	463
757348	3771	3790	145503	145522	TGGAGGCAGGTGTCATGG AG	111	464
757349	3794	3813	145526	145545	ACTATTCTGTGGCGACTG CG	57	465
757350	3800	3819	145532	145551	TGGGAAACTATTCTGTGG CG	61	466
757351	3806	3825	145538	145557	TGCTGCTGGGAAACTATT CT	71	467
757352	3812	3831	145544	145563	CTGTTGTGCTGCTGGGAA AC	57	468
757353	3818	3837	145550	145569	GACAGTCTGTTGTGCTGC TG	67	469
757354	3824	3843	145556	145575	CGTAAAGACAGTCTGTTG TG	61	470
757355	3858	3877	145590	145609	TGGTATACGCCGGCTGAA CG	57	471
757356	3864	3883	145596	145615	GTGGGTTGGTATACGCCG GC	75	472
757357	3903	3922	147818	147837	CTGACTGTACATGAGCCT GA	77	473
757358	3909	3928	147824	147843	CCATTCCTGACTGTACAT GA	53	474
757359	3915	3934	147830	147849	AAGGAACCATTCTGACT GT	63	475
757360	3921	3940	147836	147855	GATGAGAAGGAACCATT CT	64	476
757361	3927	3946	147842	147861	CAGTTGGATGAGAAGGAA CC	77	477

757362	3933	3952	147848	147867	CATGGGCAGTTGGATGAG AA	71	478
757363	3939	3958	147854	147873	TTGGCGCATGGGCAGTTG GA	75	479
757364	3945	3964	147860	147879	GCATCATTGGCGCATGGG CA	39	480
757365	3971	3990	147886	147905	ACCGCCGGGTGGCTGTGT CG	79	481
757366	3993	4012	147908	147927	TTTGAGCGAGGGCGGCCT GG	105	482
757367	3999	4018	147914	147933	GTGCACTTTGAGCGAGGG CG	80	483
757368	4011	4030	147926	147945	GAATGGGCTGTAGTGCAC TT	44	484
757369	4017	4036	147932	147951	AGACTGGAATGGGCTGTA GT	67	485
757370	4023	4042	147938	147957	TTGTGCGAGACTGGAATGG GC	61	486
757371	4029	4048	147944	147963	GCGCTGTTGTCGAGACTG GA	42	487
757372	4035	4054	147950	147969	GGAAATGCGCTGTTGTCG AG	35	488
757373	4064	4083	Н/Д	Н/Д	GGCTTGTACTGAAGGGTG CG	90	489
757374	4070	4089	Н/Д	Н/Д	GTGGTGGGCTTGTACTGA AG	69	490
757375	4076	4095	148827	148846	CTGTTGGTGGTGGGCTTG TA	90	491
757376	4082	4101	148833	148852	CAACTGCTGTTGGTGGTG GG	79	492

Пример 2. Влияние гэпмеров 5-10-5 МОЕ со смешанными межнуклеозидными связями на экспрессию РНК АТХN2 человека *in vitro*, одна доза.

Конструировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте АТХN2 человека, и исследовали их в отношении влияния на РНК АТХN2 *in vitro*.

Культивируемые клетки А431 с плотностью 10 000 клеток на лунку трансфицировали методом свободного поглощения с использованием модифицированного олигонуклеотида в концентрации 5000 нМ или без модифицированного олигонуклеотида для необработанных контролей. Приблизительно через 24 ч РНК выделяли из клеток и измеряли уровни РНК АТХN2 методом количественной ПЦР в реальном времени. Набор праймеров и зондов человека RTS5049 (прямая последовательность СТАСAGTCCTCAGCAGTTCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13; обратная последовательность GCCATCATTCTAGCATTACCCT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; последовательность зонда ATCAGCCCCTTGTTTCAGCATGTG, обозначенная в данном документе как SEQ ID: 15), был использован для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде уровней процентного контроля РНК АТХN2 по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах ниже представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеиновых оснований, при этом центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкируется сегментами крыльев на 5'-конце и на 3'-конце, содержащими пять 2'-МОЕ нуклеозидов. Сахарный мотив для гэпмеров (от 5' к 3'): eeeeedddddddeeeee; где "d" представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар, а "e" представляет 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и тиофосфатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (от 5' к 3'): soooossssssooss; где "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а "s" представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь. Каждый цитозинный остаток представляет собой 5-метилцитозин. "Старт-сайт" обозначает крайний 5'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. "Стоп-сайт" обозначает крайний 3'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, перечисленный в таблицах ниже, комплементарен последовательностям нуклеиновых кислот АТХN2 человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. "Н/Д" указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100% комплементарностью. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные последовательности азотистых оснований РНК АТХN2 человека, уменьшали количество РНК АТХN2 человека.

Таблица 8

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	708199	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	29	32
874154	5	24	1995	874154	GCGCTGGGTTGCTTTCTCGG	104	493
874178	246	265	2236	874178	CCGGCCGCTGGAGCGAGCG C	85	494
874202	469	488	2459	874202	AGAAGGAGGACGACGAAG GG	89	495

044985

874224	1305	1324	76442	87422 4	AAGCCTCAAGTTCCTCATTG	110	496
874247	1561	1580	81721	87424 7	GCTGTGTATTTTTCTTCCTC	24	497
874271	2358	2377	91242	87427 1	CTCTGTTCGATGCAGGACTA	86	498
874295	2672	2691	112981	87429 5	AGAATCCTTAGCACTTGGTT	45	499
874319	3127	3146	116363	87431 9	TTGGCTTGATTCACTGGCAT	89	500
874341	4116	4135	148867	87434 1	AATTTGGCCTTTCGGTTCCT	64	501
874365	4272	4291	149023	87436 5	TGCCTCTACTCGGTCCAAGT	74	502
874389	4422	4441	149173	87438 9	TCTTGTTACTTCTTTTGCTA	63	503
874412	4603	4622	149354	87441 2	CTTAACTTAAAAGTTGAACC	118	504
874436	Н/Д	Н/Д	146563	87443 6	TCTAGCCCACACCTTGCCAG	114	505
874484	Н/Д	Н/Д	3698	87448 4	CGAACAGCAATGCGGATCG G	97	506
874508	Н/Д	Н/Д	5223	87450 8	GAATTTCCAGACTTTCAAGC	48	507
874532	Н/Д	Н/Д	7785	87453 2	TAACAAAGGATGATGCCAT T	67	508
874556	Н/Д	Н/Д	9958	87455 6	TTGGGCAAGTCCCCTAATCT	115	509
874580	Н/Д	Н/Д	13708	87458 0	ACCAGCATGTTAGGAGGCC T	95	510
874604	Н/Д	Н/Д	16563	87460 4	TACTTCTTTGGGAGATATAA	83	511
874628	Н/Д	Н/Д	18790	87462 8	CAGGGTTTCCCCTAGTTAGG	98	512
874652	Н/Д	Н/Д	20571	87465 2	AAGGAGCCAAGATTGCCCC A	116	513
874676	Н/Д	Н/Д	25034	87467 6	ACTGAGACTGTAGATGAGC C	121	514
874700	Н/Д	Н/Д	28108	87470 0	AAGCAATGGAACAGTTATT A	46	515

044985

874724	Н/Д	Н/Д	30929	87472 4	CAGTCCCCTCCCAGTGCTAC	78	516
874748	Н/Д	Н/Д	32488	87474 8	GTTCAAATTCCGGCTCCATC	32	517
874772	Н/Д	Н/Д	34639	87477 2	TGTGGTAAAAAAGCAAGAG A	70	518
874796	Н/Д	Н/Д	37016	87479 6	AAATCAAGCAGAGCCAGGT G	97	519
874820	Н/Д	Н/Д	38400	87482 0	TCTTGGACAGAGGGAGTAA A	93	520
874844	Н/Д	Н/Д	41510	87484 4	AAAGCTCCACGGAAAACAA T	108	521
874868	Н/Д	Н/Д	43617	87486 8	TACATCTTTGACTAATAAAA	95	522
874892	Н/Д	Н/Д	44608	87489 2	ATTATAGAATATAATACAA C	98	523
874916	Н/Д	Н/Д	46490	87491 6	AAAAGCACATTAATTCAAA A	89	524
874940	Н/Д	Н/Д	48167	87494 0	TGTA AATTGTCATACTGTAT	50	525
874964	Н/Д	Н/Д	50706	87496 4	CTACAATTTACAACAGAATT	79	526
874988	Н/Д	Н/Д	52791	87498 8	GATTATAGACATGTGCCATC	88	527
875012	Н/Д	Н/Д	55320	87501 2	TTCTGTAAAGAGACAGTCA A	100	528
875036	Н/Д	Н/Д	57881	87503 6	AAACTGTGAACACCATGAA A	102	529
875060	Н/Д	Н/Д	60512	87506 0	GTTTTGTTAATCACAGTTT	32	530
875084	Н/Д	Н/Д	62556	87508 4	CATTTTCTCCATTAGGCTTC	84	531
875108	Н/Д	Н/Д	64420	87510 8	AAAGAAAGAAGTACTAATA C	108	532
875132	Н/Д	Н/Д	67160	87513 2	ATATACTAGACACCATGGTT	78	533
875156	Н/Д	Н/Д	69694	87515 6	CTGTTGGCATAGTAACATAC	74	534
875180	Н/Д	Н/Д	71679	87518 0	TAACCATTTCTTCTCAACTA	116	535

044985

875204	Н/Д	Н/Д	73162	87520 4	GTTGTGTTAAGAGGGCATT A	86	536
875228	Н/Д	Н/Д	74868	87522 8	TTTTGTTTTAACTTCCAT	107	537
875252	Н/Д	Н/Д	77333	87525 2	GATATGTTACAAATTCTCTT	40	538
875276	Н/Д	Н/Д	79712	87527 6	CTAATGTTTCAACTCCTTTT	73	539
875300	Н/Д	Н/Д	81860	87530 0	AAAGGAAGAGGAAATATAA T	104	540
875324	Н/Д	Н/Д	83038	87532 4	GTCCCTTCCCTTAGATTCTG	49	541
875348	Н/Д	Н/Д	84816	87534 8	CTGGTTCCTTACAATTATCT	25	542
875372	Н/Д	Н/Д	86229	87537 2	TTTGATATGTGGCAATGATG	54	543
875396	Н/Д	Н/Д	89279	87539 6	AACAAAGCACTAAGGACTG A	73	544
875420	Н/Д	Н/Д	91499	87542 0	ACCAATAATTTTATTTATGT	107	545
875444	Н/Д	Н/Д	93243	87544 4	TTGTATGTGTTAACTATTGT	56	546
875468	Н/Д	Н/Д	96231	87546 8	CAGAACAGGAGAAAACATT T	101	547
875492	Н/Д	Н/Д	98219	87549 2	GTTAGACAAGATTTAACAT A	70	548
875516	Н/Д	Н/Д	99997	87551 6	GGTATTTATGTGGGCACACT	65	549
875540	Н/Д	Н/Д	102876	87554 0	AAATGAACAAAACGGGAGG A	122	550
875564	Н/Д	Н/Д	106246	87556 4	AACAATATTCATGCAAAT G	123	551
875588	Н/Д	Н/Д	109670	87558 8	ACTGAAAGTAAAGACCCAG T	111	552
875612	Н/Д	Н/Д	111907	87561 2	GTGATACCCTGTCTCATTTA	68	553
875636	Н/Д	Н/Д	113969	87563 6	CAACTCCTAACCTCAAGTA A	98	554
875660	Н/Д	Н/Д	116228	87566 0	CTAGGCATGAGAAGGTTTC C	114	555

875684	Н/Д	Н/Д	119113	87568 4	GTTAGAATGTGACTCTCCCA	50	556
875708	Н/Д	Н/Д	121999	87570 8	CTGGGACGGCTTTGAATGT G	76	557
875732	Н/Д	Н/Д	125533	87573 2	CAAATTTTAAATTTGTTTGTG	111	558
875756	Н/Д	Н/Д	128616	87575 6	TGAGGCTGACACAGGCAGA C	103	559
875780	Н/Д	Н/Д	130619	87578 0	CTTGATCAAGTCCCTGTAAC	72	560
875804	Н/Д	Н/Д	132522	87580 4	ATGTAGTTACATGTAACCAT	37	561
875828	Н/Д	Н/Д	134584	87582 8	GCAGATTTAATGAAGAACA T	109	562
875852	Н/Д	Н/Д	137143	87585 2	TCCATTTTAAAACTGAATT	86	563
875876	Н/Д	Н/Д	139105	87587 6	AATAAAAGGCAACTTGACC A	75	564
875900	Н/Д	Н/Д	141644	87590 0	ACTGCACCCGGCCTAAAAA T	101	565
875924	Н/Д	Н/Д	143719	87592 4	ATCTCCCATCTTTGCTTTAT	85	566
875948	Н/Д	Н/Д	145875	87594 8	CATTCCAGAGTCAAAGATA T	99	567
875972	Н/Д	Н/Д	147334	87597 2	CACAGTCAAGTATGTGAAT T	96	568

Таблица 9

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	58	32
874155	10	29	2000	2019	GCGGCGCGCTGGGTGCTTT	90	569
874179	251	270	2241	2260	CCGCGCCGGCCGCTGGAGC G	134	570
874203	511	530	2501	2520	CGGTTGGCGCGCCGGAG G	118	571

044985

874225	1317	1336	76454	76473	CGTCATTTTCCAAAGCCTCA	60	572
874248	1585	1604	81745	81764	CGTTCACTGGAATTTCTCTG	61	573
874272	2360	2379	91244	91263	AGCTCTGTTTCGATGCAGGA C	54	574
874296	2674	2693	112983	11300 2	AAAGAATCCTTAGCACTTG G	75	575
874320	3129	3148	116365	11638 4	TCTTGGCTTGATTCACTGGC	90	576
874342	4121	4140	148872	14889 1	GAGGGAATTTGGCCTTTCG G	97	577
874366	4277	4296	149028	14904 7	CTAAATGCCTCTACTCGGTC	68	578
874390	4440	4459	149191	14921 0	AATAGCAGCAAGAATCACT C	84	579
874413	4608	4627	149359	14937 8	TTCCCTTAACTTAAAAGTT	81	580
874437	Н/Д	Н/Д	146568	14658 7	GCATCTCTAGCCCACACCTT	82	581
874461	Н/Д	Н/Д	3425	3444	GGGAGAGAGCCCCGACAGA C	114	582
874485	Н/Д	Н/Д	3703	3722	GGCCTCGAACAGCAATGCG G	84	583
874509	Н/Д	Н/Д	5239	5258	TTCTTAAAGCAGATGTGAAT	103	584
874533	Н/Д	Н/Д	7805	7824	TCAATGTGCACATAAAAAGA A	113	585
874557	Н/Д	Н/Д	9975	9994	ATCCTACAAATATTGCTTTG	88	586
874581	Н/Д	Н/Д	13824	13843	TTACAAAGACTTCATTATAG	84	587
874605	Н/Д	Н/Д	16684	16703	TTCAATAATGCAATGCATC	96	588
874629	Н/Д	Н/Д	18946	18965	GTCGCCCAGCAGGCTGGAG T	108	589
874653	Н/Д	Н/Д	20901	20920	GAAAAAATAAAAAGGAGA GA	92	590
874677	Н/Д	Н/Д	25039	25058	GAGTCACTGAGACTGTAGA T	98	591
874701	Н/Д	Н/Д	28112	28131	TTAGAAGCAATGGAACAGT T	95	592
874725	Н/Д	Н/Д	30931	30950	GGCAGTCCCCTCCAGTGCT	73	593
874749	Н/Д	Н/Д	32518	32537	CAAGAATAATATCAGCAT T	71	594
874773	Н/Д	Н/Д	34663	34682	TTCAGTAGAGCAAGTAACT G	89	595

874797	Н/Д	Н/Д	37036	37055	AACAGCAATACAACAATTA A	102	596
874821	Н/Д	Н/Д	38419	38438	GTAACAATCCTGGATTGGTT	87	597
874845	Н/Д	Н/Д	41559	41578	CAAAGAAGCGCAAATTTGA T	117	598
874869	Н/Д	Н/Д	43662	43681	TCCCCTTTAAATAAGTCACA	103	599
874893	Н/Д	Н/Д	44669	44688	AGAAAAGATGCAGTACACA A	91	600
874917	Н/Д	Н/Д	46497	46516	GCAGAAAAAAGCACATTA A	89	601
874941	Н/Д	Н/Д	48294	48313	CGAATTACATAATACTTAA G	87	602
874965	Н/Д	Н/Д	50719	50738	AAATTGACTGAACTACAA T	92	603
874989	Н/Д	Н/Д	52916	52935	GAAAAATAAGCACAAATTC T	108	604
875013	Н/Д	Н/Д	55467	55486	AATCAAAGCATGCAATTAG T	84	605
875037	Н/Д	Н/Д	57947	57966	GCTTTGCTATCTCTAACTCT	94	606
875061	Н/Д	Н/Д	60556	60575	AATTAAACAAATTCACAGA T	127	607
875085	Н/Д	Н/Д	62584	62603	TACTGTTTATGGGTGAACAT	81	608
875109	Н/Д	Н/Д	64468	64487	AAATGTAGTGTACCTGTGTA	110	609
875133	Н/Д	Н/Д	67289	67308	ATCACCACACTCCAACCTC A	122	610
875157	Н/Д	Н/Д	69719	69738	TGCAGTTATCAAAAACTAA A	116	611
875181	Н/Д	Н/Д	71692	71711	CAAAATCCTCAGCTAACCA T	128	612
875205	Н/Д	Н/Д	73171	73190	AGAATTTAGGTTGTGTTAAG	93	613
875229	Н/Д	Н/Д	75201	75220	CAGACCGGAGTGCAGTGAC A	108	614
875253	Н/Д	Н/Д	77463	77482	GAATTAATGACATGTTGCCT	94	615
875277	Н/Д	Н/Д	79953	79972	GTAACTCCACAATTCTACG A	110	616
875301	Н/Д	Н/Д	81905	81924	AGATCTTAAACCAATTCTAC	110	617
875325	Н/Д	Н/Д	83430	83449	TGATATTGACAAGTCTGGTC	56	618
875349	Н/Д	Н/Д	84836	84855	ATTATATCCAATTAGAAATG	98	619
875373	Н/Д	Н/Д	86281	86300	ATATGGGTGGCATTAAATT	111	620
875397	Н/Д	Н/Д	89309	89328	TTGTAAGCTCTTGCTTACCA	95	621

875421	Н/Д	Н/Д	91828	91847	GTATGGGCATGAAATTAGA C	66	622
875445	Н/Д	Н/Д	93318	93337	TTAACTGTGTTAGAATGCTT	36	623
875469	Н/Д	Н/Д	96243	96262	AAAGACAACCAACAGAACA G	76	624
875493	Н/Д	Н/Д	98273	98292	CAAGCTGCCTAATATACAC A	100	625
875517	Н/Д	Н/Д	100105	100124	GCTCTTGGTGTTCATGGCAA	101	626
875541	Н/Д	Н/Д	102894	102913	CAAAAGCCATACTGAGCAA A	96	627
875565	Н/Д	Н/Д	106257	106276	AAGAGCTGGAAAACAATAT T	97	628
875589	Н/Д	Н/Д	109713	109732	CAGCATTTCTAGACACACC C	88	629
875613	Н/Д	Н/Д	112340	112359	CACATAAAACAATAGCACC A	85	630
875637	Н/Д	Н/Д	114253	114272	AAAGACAGTAGCTACTTAT G	73	631
875661	Н/Д	Н/Д	116230	116249	AGCTAGGCATGAGAAGGTT T	77	632
875685	Н/Д	Н/Д	119136	119155	TTAAAAAGACAGTACCTCC T	100	633
875709	Н/Д	Н/Д	122055	122074	TACACTGTTTAGGACACAC A	78	634
875733	Н/Д	Н/Д	125689	125708	CACACACTTTAAATACAGG G	47	635
875757	Н/Д	Н/Д	128698	128717	TCATTTCTTCTCAAGTTAAT	100	636
875781	Н/Д	Н/Д	130627	130646	CCCTCAGACTTGATCAAGTC	119	637
875805	Н/Д	Н/Д	132529	132548	AATGCCCATGTAGTTACATG	54	638
875829	Н/Д	Н/Д	134590	134609	ATCACTGCAGATTTAATGA A	94	639
875853	Н/Д	Н/Д	137205	137224	AAAAATTGATTTCTGAAAC A	108	640
875877	Н/Д	Н/Д	139231	139250	GCACAAGTCATAAGAGATC A	45	641
875901	Н/Д	Н/Д	141780	141799	GGGATTACCTGGCTAATTTT	75	642
875925	Н/Д	Н/Д	143835	143854	TATGGTATGTGGCAAGGCC A	103	643
875949	Н/Д	Н/Д	145895	145914	AGGAAAGAAGGACTGGGTT G	112	644
875973	Н/Д	Н/Д	147394	147413	TTTTGCAGATAACATCCCTT	68	645

Пример 3. Влияние гэлмеров 5-10-5 МОЕ со смешанными межнуклеозидными связями на экспрессию РНК АТХN2 человека *in vitro*, одна доза.

Конструировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте АТХN2 человека, и исследовали их в отношении влияния на РНК АТХN2 *in vitro*.

Культивируемые клетки А431 с плотностью 10000 клеток на лунку трансфицировали с использованием электропорации с концентрацией модифицированного олигонуклеотида 6000 нМ или без модифи-

цированного олигонуклеотида для необработанных контролей. Приблизительно через 24 ч РНК выделяли из клеток, и уровни РНК АТХN2 измеряли с помощью количественной ПЦР в реальном времени, как описано в примере 2. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентов уровней РНК АТХN2 по сравнению с необработанными контрольными клетками. Модифицированные олигонуклеотиды, отмеченные звездочкой (*), нацелены на область ампликона набора зондов и праймеров. Можно использовать дополнительные анализы для измерения активности и эффективности олигонуклеотидов, нацеленных на область ампликона.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах ниже представляют собой 5-10-5 МОЕ-гэпмеры. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеиновых оснований, при этом центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов и фланкируется сегментами крыльев на 5'-конце и на 3'-конце, содержащими пять 2'-МОЕ нуклеозидов. Сахарный мотив для гэпмеров (от 5' к 3'): eeeeeeeeeeeeeee; где "d" представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар, а "e" представляет 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и тиофосфатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров (от 5' к 3'): sooooooossssssooss; где "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а "s" представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь. Каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин. "Старт-сайт" обозначает крайний 5'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. "Стоп-сайт" обозначает крайний 3'-нуклеозид, к которому гэпмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, перечисленный в таблицах ниже, комплементарен последовательностям нуклеиновых кислот АТХN2 человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. "Н/Д" указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100% комплементарностью. Как показано ниже, модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные последовательности азотистых оснований АТХN2 человека, уменьшали количество РНК АТХN2 человека.

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCTTGC	28	32
874156	18	37	2008	2027	AGGAGCGGGCGCGCGCTG G	94	646
874180	256	275	2246	2265	CTCCGCCGCGCCGCGCT G	91	647
874204	516	535	2506	2525	AGGCGCGGGTTGGCGCGGC C	132	648
874226	1385	1404	80740	80759	CGTAGACACTACACCATAA T	52	649
874249	1646	1665	83257	83276	TCTATTTCTTTGTCCAGGAG	20	650
874273	2361	2380	91245	91264	CAGCTCTGTTGCATGCAGG A	36	651
874297	2675	2694	112984	113003	GAAAGAATCCTTAGCACTT G	41	652
874321	3130	3149	116366	116385	GTCTTGGCTTGATTCAGTGG	49	653
874343	4137	4156	148888	148907	AAGCAGTAGAAGGGAGGA GG	93	654
874367	4282	4301	149033	149052	AGTTCCTAAATGCCTCTACT	49	655
874391	4445	4464	149196	149215	GCAGTAATAGCAGCAAGAA T	93	656
874414	4613	4632	149364	149383	AAGTTTTTCCCTTAACCTAA	73	657
874438	Н/Д	Н/Д	146573	146592	GAGTCGCATCTCTAGCCCA C	58	658
874462	Н/Д	Н/Д	3475	3494	CACTTGTCTCCACCCCGTCC	100	659
874486	Н/Д	Н/Д	3714	3733	TTCTCCACTGCGCCTCGAA	45	660
874510	Н/Д	Н/Д	5251	5270	ATTATGAAATGTTCTTAAA	73	661
874534	Н/Д	Н/Д	7835	7854	TTTTTGGTCTAACTTCAGAG	44	662
874558	Н/Д	Н/Д	9990	10009	GAGAGGTGTAATAAAATCC T	53	663
874582	Н/Д	Н/Д	13950	13969	TGTTCAATAAAGCCTCTCAA	65	664
874606	Н/Д	Н/Д	16689	16708	AATTATTTCAATAATGCAAT	88	665

874630	Н/Д	Н/Д	19022	19041	AACAGAAAATATTAAGACT T	133	666
874654	Н/Д	Н/Д	21088	21107	CAGCTACTAAGGAGGCAGA A	104	667
874678	Н/Д	Н/Д	25040	25059	TGAGTCACTGAGACTGTAG A	125	668
874702	Н/Д	Н/Д	28494	28513	CCGGATTGTTTTCTTCATTA	15	669
874726	Н/Д	Н/Д	30965	30984	ATTTTGAAGCCCTTTTCTT	86	670
874750	Н/Д	Н/Д	32534	32553	ACAATTACCATTACACAA G	108	671
874774	Н/Д	Н/Д	34867	34886	CGCCCGCCACCACATCCCC G	81	672
874798	Н/Д	Н/Д	37079	37098	GTTTGCCCATCCTCACACTG	78	673
874822	Н/Д	Н/Д	38436	38455	ATACATGATAACCGAAGGT A	44	674
874846	Н/Д	Н/Д	41631	41650	GGAAAGAGAGCTGGGAGG AC	71	675
874870	Н/Д	Н/Д	43690	43709	AAGCTATATAAAAGACTTA A	96	676
874894	Н/Д	Н/Д	44693	44712	CTTTCCTTGCCAACTCTCTC	138	677
874918	Н/Д	Н/Д	46532	46551	TAAGACCAGAAAGCCAAAG G	71	678
874942	Н/Д	Н/Д	48314	48333	CCAGGACCTCCTTCAGATA C	59	679
874966	Н/Д	Н/Д	50832	50851	CTCCTAAGTCTAAGAGAAA G	84	680
874990	Н/Д	Н/Д	53025	53044	AACACTCTATCTATCCATTC	71	681
875014	Н/Д	Н/Д	55577	55596	TGATTTTTCACTAAATGTGA	97	682
875038	Н/Д	Н/Д	58068	58087	CACACCAGCACACCAGGCT A	100	683
875062	Н/Д	Н/Д	60580	60599	CTTATAAAGTCCTTCTCCAC	127	684
875086	Н/Д	Н/Д	62923	62942	TTTAGAAATGGTATCAGTTA	69	685
875110	Н/Д	Н/Д	64474	64493	TAAACAAAATGTAGTGTAC C	104	686
875134	Н/Д	Н/Д	67636	67655	AAAAAACAGTTATCCCTG G	78	687
875158	Н/Д	Н/Д	69783	69802	ATTCAGAATGTACTIONAAATT	91	688
875182	Н/Д	Н/Д	71785	71804	TAAAACTATAAAATGACA T	94	689
875206	Н/Д	Н/Д	73172	73191	CAGAATTTAGGTTGTGTAA	46	690
875230	Н/Д	Н/Д	75224	75243	GAGATGGAGCTTGCTCTTTC	80	691

044985

875254	Н/Д	Н/Д	77472	77491	AAAGTTTGAGAATTAATGA C	85	692
875278	Н/Д	Н/Д	80006	80025	CTCAGAAAGTGGCAACTCTG G	133	693
875302	Н/Д	Н/Д	81907	81926	ACAGATCTTAAACCAATTCT	67	694
875326	Н/Д	Н/Д	83480	83499	TATGTAAACTATTTTAAGTA	162	695
875350	Н/Д	Н/Д	84936	84955	GATAATTTACATAATAAAT	98	696
875374	Н/Д	Н/Д	86298	86317	GAAAACAGGTTTTTAATAT A	85	697
875398	Н/Д	Н/Д	89332	89351	TGTTTGTGTTTTAAGTAT	14	698
875422	Н/Д	Н/Д	92190	92209	ACTGTATACATAACGCATTT	80	699
875446	Н/Д	Н/Д	93885	93904	CGTCTGTGGAGAAAGAAGT A	102	700
875470	Н/Д	Н/Д	96308	96327	AAAATCAGATAAATTGGAC T	67	701
875494	Н/Д	Н/Д	98278	98297	TTGCCCAAGCTGCCTAATAT	90	702
875518	Н/Д	Н/Д	100258	10027 7	TTAGGACAACGGACCTAAG C	103	703
875542	Н/Д	Н/Д	102896	10291 5	AGCAAAAGCCATACTGAGC A	71	704
875566	Н/Д	Н/Д	106280	10629 9	AAATCACACATAGACTAAA A	89	705
875590	Н/Д	Н/Д	109774	10979 3	TCAGCCCCAGTACAATAAA G	84	706
875614	Н/Д	Н/Д	112397	11241 6	TAAGTAAAAGGAAGAGTAT G	98	707
875638	Н/Д	Н/Д	114258	11427 7	GCTGAAAAGACAGTAGCTA C	71	708
875662	Н/Д	Н/Д	116237	11625 6	GCTAGAGAGCTAGGCATGA G	47	709
875686	Н/Д	Н/Д	119146	11916 5	ATCATTTCTATTA AAAAGAC	90	710
875710	Н/Д	Н/Д	122060	12207 9	ATTACTACACTGTTTAGGAC	55	711
875734	Н/Д	Н/Д	125791	12581 0	CACAAAAGACACTTGTTA T	86	712
875758	Н/Д	Н/Д	129116	12913 5	AAAAAATGTACAAAACCTT A	99	713
875782	Н/Д	Н/Д	130691	13071 0	ATTCTGCTTCATCCTCAGG	54	714

875806	Н/Д	Н/Д	132608	132627	GTTCAGGACATCTAAACTTA	61	715
875830	Н/Д	Н/Д	134620	134639	AAGGCTTTGAAAGTCTAAT A	46	716
875854	Н/Д	Н/Д	137343	137362	ATACCAAGCTTGTGGCTTGG	128	717
			137421	137440			
875878	Н/Д	Н/Д	139233	139252	ATGCACAAGTCATAAGAGA T	90	718
875902	Н/Д	Н/Д	142200	142219	TTGTTTAATTTTGTACAGAG	67	719
875926	Н/Д	Н/Д	143901	143920	TGGAGCAATGTCCTGAGGG C	66	720
875950	Н/Д	Н/Д	145923	145942	ATATAGACATAGCAAAGCA G	107	721
875974	Н/Д	Н/Д	147433	147452	ATGCTTCAGAATCAGGCTG C	64	722

Таблица 11

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	32	32
874157	89	108	2079	2098	CTTTACCGGAAGTCGGAGG G	121	723
874181	261	280	2251	2270	GCCCGCTCCGCCGCGCCGG C	115	724
874205	572	591	2562	2581	CGGGCGGCCAAGGAGACG C	95	725
874227	1417	1436	Н/Д	Н/Д	GGCACTGTATACGAAGATA A	67	726
874250	1648	1667	83259	83278	TCTCTATTCTTTGTCCAGG	20	727
874274	2362	2381	91246	91265	ACAGCTCTGTTTCGATGCAG G	37	728
874298	2676	2695	112985	113004	TGAAAGAATCCTTAGCACTT	51	729

874322	3131	3150	116367	11638 6	TGTCTTGGCTTGATTCACTG	72	730
874344	4142	4161	148893	14891 2	GGTAGAAGCAGTAGAAGGG A	45	731
874368	4287	4306	149038	14905 7	CCCCAAGTTCCTAAATGCCT	69	732
874392	4450	4469	149201	14922 0	TTTAGCAGTAATAGCAGC A	65	733
874415	4618	4637	149369	14938 8	AGTAAAAGTTTTTCCCTTAA	35	734
874439	Н/Д	Н/Д	146578	14659 7	CAACTGAGTCGCATCTCTA G	88	735
874463	Н/Д	Н/Д	3480	3499	AGGCCCACTTGTCTCCACCC	109	736
874487	Н/Д	Н/Д	3719	3738	GCGCCTTCTCCACTGCGGCC	138	737
874511	Н/Д	Н/Д	5358	5377	TTATCTTTCCTAAAACAGCC	62	738
874535	Н/Д	Н/Д	7849	7868	AATGTCAATTAACCTTTTTTG	72	739
874559	Н/Д	Н/Д	10080	10099	GACAGGAGAAATGCTTGGC C	134	740
874583	Н/Д	Н/Д	13962	13981	CATTGGCAACACTGTTCAAT	66	741
874607	Н/Д	Н/Д	16692	16711	AACAATTATTTCAATAATGC	129	742
874631	Н/Д	Н/Д	19028	19047	CATAAAAACAGAAAATATT A	86	743
874655	Н/Д	Н/Д	21122	21141	AAGATGACAACGGAACGGG A	58	744
874679	Н/Д	Н/Д	25252	25271	CTGCACGCCACTGTACTCCA	59	745
874703	Н/Д	Н/Д	28507	28526	CTGACAATAATCACCGGAT T	32	746
874727	Н/Д	Н/Д	30982	31001	CCATCTCAACTCTCATTATT	74	747
874751	Н/Д	Н/Д	32580	32599	GCCAGATTAATCCGGTCAT A	73	748
874775	Н/Д	Н/Д	35179	35198	ATTCTGTAAGGCTACTACTG	60	749
874799	Н/Д	Н/Д	37218	37237	TGATTTTTATGTTCCCTCAAG	35	750
874823	Н/Д	Н/Д	38567	38586	ATCTGAATCTAATCATAAG G	142	751
874847	Н/Д	Н/Д	41643	41662	GGCCAGAAGTAGGAAAGA G	69	752
874871	Н/Д	Н/Д	43726	43745	CACGAAGTGCCTTAAACTC	64	753
874895	Н/Д	Н/Д	44805	44824	TCATATGATTACAAGTGCAG	74	754
874919	Н/Д	Н/Д	46547	46566	TAACATTCAAAATTTAAG A	76	755

874943	Н/Д	Н/Д	48522	48541	ACAATACACTGAACTCTTG A	69	756
874967	Н/Д	Н/Д	50878	50897	AATACCCAGTACTGTTAGC C	81	757
874991	Н/Д	Н/Д	53104	53123	TGAAATCAATTCATATCTTT	91	758
875015	Н/Д	Н/Д	55614	55633	ATGGAGATCTTTTCCATTAA	88	759
875039	Н/Д	Н/Д	58233	58252	TACTAAAATCTACACAATTC	128	760
875063	Н/Д	Н/Д	60587	60606	AGTCATGCTTATAAAGTCCT	30	761
875087	Н/Д	Н/Д	62947	62966	ACTTAAAATTTGAACTGAA A	119	762
875111	Н/Д	Н/Д	64571	64590	ACCCGGCCACACAAAAAC T	96	763
875135	Н/Д	Н/Д	68028	68047	GGTTCAAGCAAATTGCTTGT	77	764
875159	Н/Д	Н/Д	69889	69908	GTATGATGACAAAAGAGGA C	86	765
875183	Н/Д	Н/Д	71861	71880	TTTTAAAGGGCCAGAATAA T	100	766
875207	Н/Д	Н/Д	73177	73196	CTGACCAGAATTTAGGTTGT	146	767
875231	Н/Д	Н/Д	75227	75246	TTTGAGATGGAGCTTGCTCT	117	768
875255	Н/Д	Н/Д	77500	77519	CATTATATTAGGTTATATAT	137	769
875279	Н/Д	Н/Д	80036	80055	AAATGGTTTTACCATTAGCA	80	770
875303	Н/Д	Н/Д	81936	81955	TTTCCAAGATCACCATAACC	76	771
875327	Н/Д	Н/Д	83758	83777	TATGTCTAAAAAATTTTATT	87	772
875351	Н/Д	Н/Д	85054	85073	AGGGTTAATTAGGATCTAT A	27	773
875375	Н/Д	Н/Д	86537	86556	AACTTGCTCTTCAAGGTTAG	79	774
875399	Н/Д	Н/Д	89386	89405	TTTTAAAGGTTCTCTGGACT	56	775
875423	Н/Д	Н/Д	92208	92227	TATGGTTTGATGTTTCTGAC	38	776
875447	Н/Д	Н/Д	95006	95025	CCCTCCCCCTCCTTCTCCTT	110	777
875471	Н/Д	Н/Д	96438	96457	AAAGAAAAAAAAAAGTTGCT C	90	778
875495	Н/Д	Н/Д	98289	98308	TAACTTCTCTTTGCCCAAG	82	779
875519	Н/Д	Н/Д	100293	10031 2	AGTACAAGCAACAAAAACA G	95	780
875543	Н/Д	Н/Д	102900	10291 9	AAAGAGCAAAAGCCATACT G	93	781
875567	Н/Д	Н/Д	106296	10631 5	ACACACTTTACCTATAAAAT	96	782
875591	Н/Д	Н/Д	109890	10990 9	TGTGCCAGCTTCAGATATGA	72	783

044985

875615	Н/Д	Н/Д	112404	11242 3	AATAGTCTAAGTAAAAGGA A	106	784
875639	Н/Д	Н/Д	114281	11430 0	CTGGCCAATCAACAAACAC T	76	785
875663	Н/Д	Н/Д	116247	11626 6	GTTTTATATTGCTAGAGAGC	65	786
875687	Н/Д	Н/Д	119697	11971 6	TGCTCCCAGCCTCATATGAA	109	787
875711	Н/Д	Н/Д	122603	12262 2	TTAAAAAATGAAATATGC A	83	788
875735	Н/Д	Н/Д	125807	12582 6	CAGAAACAAATTCAACCAC A	76	789
875759	Н/Д	Н/Д	129144	12916 3	AAAAGAACCTACCTAAGGC A	121	790
875783*	Н/Д	Н/Д	131147	13116 6	TATTTAAAGTTTTTTTATAT	93	791
875807	Н/Д	Н/Д	132969	13298 8	CCAGAAATCTGTAAATTCTT	33	792
875831	Н/Д	Н/Д	134653	13467 2	TGTACTTCAAATTTTGTTA	28	793
875855	Н/Д	Н/Д	137344	13736 3	TATACCAAGCTTGTGGCTTG	146	794
			137422	13744 1			
875879	Н/Д	Н/Д	139271	13929 0	GTTTAATTTGTAAGTAGGTT	22	795
875903	Н/Д	Н/Д	142210	14222 9	ATGTATTTATTTGTTAATT	95	796
875927	Н/Д	Н/Д	143971	14399 0	CAAGTGCATTTTAGGTGCAC	92	797
875951	Н/Д	Н/Д	145925	14594 4	CTATATAGACATAGCAAAG C	80	798
875975	Н/Д	Н/Д	147453	14747 2	ATATCATACAAGATTCAAT G	86	799

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2 (% от контроля)	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	41	32
874158	94	113	2084	2103	GGACTCTTTACCGGAAGTC G	92	800
874182	266	285	2256	2275	GCCCCGCCGCTCCGCCGC G	55	801
874206	577	596	2567	2586	GGAGCCGGGCGCGCCAAGG A	114	802
874228	1467	1486	81627	81646	TTGCCCTTGCTTCCCGTTTT	48	803
874251	1649	1668	83260	83279	TTCTCTATTTCTTTGTCCAG	39	804
874275	2364	2383	91248	91267	TAACAGCTCTGTTCGATGC A	53	805
874299	2678	2697	112987	113006	AATGAAAGAATCCTTAGCA C	65	806
874323	3133	3152	116369	116388	TATGTCTTGGCTTGATCAC	73	807
874345	4147	4166	148898	148917	CAGTTGGTAGAAGCAGTAG A	53	808
874369	4292	4311	149043	149062	ATAGCCCCCAAGTTCCTAA A	45	809
874393	4455	4474	149206	149225	TTTTTTTTTAGCAGTAATAG	118	810
874416	4623	4642	149374	149393	TACAAAGTAAAAGTTTTTC C	132	811
874440	Н/Д	Н/Д	146583	146602	AGATCCAAGTGCAT C	62	812
874464	Н/Д	Н/Д	3512	3531	TCGGACACGAACGCAGAGG G	46	813
874488	Н/Д	Н/Д	5403	5422	TTCCACCTCGATGTTCCACA	85	814
874512	Н/Д	Н/Д	7908	7927	СЛЛЛЛТТАГАТТАСАГТЛЛ A	96	815
874536	Н/Д	Н/Д	10350	10369	ААСААААСАТГТСТТТТГ G	100	816
874560	Н/Д	Н/Д	13986	14005	CAGCATGATCTTGTGTATAT	23	817
874584	Н/Д	Н/Д	16725	16744	AAGGAAATTTAAAAAAAAA C	93	818

044985

874608	Н/Д	Н/Д	19049	19068	CCTCGGCAACTAAGAGCGA A	125	819
874632	Н/Д	Н/Д	21273	21292	TCCCATCTCAAAAAATAAA T	118	820
874656	Н/Д	Н/Д	25454	25473	AGGTAAGTCAAGCTGAG G	93	821
874680	Н/Д	Н/Д	28537	28556	GCCACTTTGGAAGTCCGAG G	63	822
874704	Н/Д	Н/Д	31297	31316	AAAGCATGGTTGATTGAAG A	48	823
874728	Н/Д	Н/Д	32795	32814	CTAAAGCTGAGTGACAGGT A	46	824
874752	Н/Д	Н/Д	35188	35207	CTTGTTGTGTTTACATTAT	23	825
874776	Н/Д	Н/Д	37309	37328	AAGAAATACATTCTGTAAG G	64	826
874800	Н/Д	Н/Д	38708	38727	AAACTTTCCATTTCAAAGCT	88	827
874824	Н/Д	Н/Д	41669	41688	AACTTAGTAGACACAACCTC T	104	828
874848	Н/Д	Н/Д	43780	43799	GCTAAATTGTAGTTGTCTAG	57	829
874872	Н/Д	Н/Д	44818	44837	TCTGGTATCCTGGTGGCTGC	85	830
874896	Н/Д	Н/Д	45132	45151	AAAGAAAAACAGGTCATAT G	68	831
874920	Н/Д	Н/Д	46580	46599	TTCTGCCCTTCATGTCCGGT	80	832
874944	Н/Д	Н/Д	48569	48588	ATATTAGGTATTCACTAAC A	66	833
874968	Н/Д	Н/Д	50978	50997	GGCCTCTTAAGACAAAAAG T	83	834
874992	Н/Д	Н/Д	53114	53133	AGCTCAGAAATGAAATCAA T	71	835
875016	Н/Д	Н/Д	55889	55908	ACCAGCCTGTGCAATACAG G	120	836
875040	Н/Д	Н/Д	58283	58302	TATTTCTACTGTTCTCTAA	135	837
875064	Н/Д	Н/Д	60616	60635	CTTTTACTTCATGATTTTTT	67	838
875088	Н/Д	Н/Д	62995	63014	AGTAATTTTATGTTTTTAAA	101	839
875112	Н/Д	Н/Д	64881	64900	TCCACACGCAGTTTTTTTTT	77	840
875136	Н/Д	Н/Д	68147	68166	TTTCCATATAATTTTTTTTT	105	841
875160	Н/Д	Н/Д	69928	69947	CAGGTGGAGCCACGCTCCT C	95	842
875184	Н/Д	Н/Д	71978	71997	GGGTATCCCCAGCCCCATA C	98	843

044985

875208	Н/Д	Н/Д	73487	73506	TAGAAGCTCAGTATTA A	72	844
875232	Н/Д	Н/Д	75614	75633	GTAATTACTCTGCATGTCTC	60	845
875256	Н/Д	Н/Д	77522	77541	CGTGATGTACAGACTTGAG A	50	846
875280	Н/Д	Н/Д	80042	80061	CTTTAGAAATGGTTTTACCA	139	847
875304	Н/Д	Н/Д	82011	82030	GCTCTTCAAGATCTTGGATT	57	848
875328	Н/Д	Н/Д	83789	83808	TTGCACATAGGTTAGAATT	10	849
875352	Н/Д	Н/Д	85056	85075	AAAGGGTTAATTAGGATCT A	43	850
875376	Н/Д	Н/Д	86832	86851	TCTTTAGAAGAATGCTAAT G	82	851
875400	Н/Д	Н/Д	89401	89420	GGCCGATCTTGTCTTTTA	107	852
875424	Н/Д	Н/Д	92295	92314	TATTGTTGTACCAAATCTC	63	853
875448	Н/Д	Н/Д	95058	95077	GGAAGAATACCTACAGCAA G	75	854
875472	Н/Д	Н/Д	96869	96888	CTGAGCACCAAGTCACTCT C	118	855
875496	Н/Д	Н/Д	98388	98407	TGCACTATGCATTAGTACT	73	856
875520	Н/Д	Н/Д	100334	100353	CAAAAGAAAGAAAACAGG AA	77	857
875544	Н/Д	Н/Д	102911	102930	CAAAAGGCCCAAAAGAGCA A	70	858
875568	Н/Д	Н/Д	106734	106753	TAACAAAATGGTAGTAGTT A	144	859
875592	Н/Д	Н/Д	110018	110037	CTAGACATATTCTGGACCA G	68	860
875616	Н/Д	Н/Д	112411	112430	GATGGAGAATAGTCTAAGT A	76	861
875640	Н/Д	Н/Д	114357	114376	TGGCCACGCTGACCTTAAG T	88	862
875664	Н/Д	Н/Д	116254	116273	ACTCTTAGTTTTATATTGCT	66	863
875688	Н/Д	Н/Д	119897	119916	GTTCAAGCGATTCTGATGCT	51	864
875712	Н/Д	Н/Д	122950	122969	CTTATTAATTGAAATATGTA	144	865
875736	Н/Д	Н/Д	125972	125991	GTGTTTTTAAAAAGGCAA C	86	866
875760	Н/Д	Н/Д	129173	129192	GAGAAGTCCCTGGGTTACA C	47	867

875784*	Н/Д	Н/Д	131173	13119 2	ААТТАААААААААТССС Т	102	868
875808	Н/Д	Н/Д	133004	13302 3	ТАТГААААААААААТГТС Т	60	869
875832	Н/Д	Н/Д	134730	13474 9	ТТААААААААААААТТГТТС	120	870
875856	Н/Д	Н/Д	137345	13736 4	ТТАТАССАААААААААТТГТТГТТ	89	871
			137423	13744 2			
875880	Н/Д	Н/Д	139284	13930 3	САГАААААААААААТТТАА Т	39	872
875904	Н/Д	Н/Д	142258	14227 7	СГААААААААААААТТТГТТГТТ	40	873
875928	Н/Д	Н/Д	144009	14402 8	ААААААААААААААТТГАААААА Т	73	874
875952	Н/Д	Н/Д	145950	14596 9	ТГТАСАСАТАТАТАТАТАТАТА Г	65	875
875976	Н/Д	Н/Д	147460	14747 9	САААТТАААААААААААААААА А	95	876

Таблица 13

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	ГСТАААТГГТТГСССТТГС	31	32
874159	99	118	2089	2108	ГАТАГГГАААТТТАСССГ А	109	877
874183	271	290	2261	2280	СССССССССССССССГТСС Г	118	878
874207	752	771	2742	2761	СССГТГСССССССССГТТГ С	157	879
874229	1469	1488	81629	81648	ГТТТГСССТТГТТСССГТТ	30	880
874252	1650	1669	83261	83280	СТТСТТАТТТСТТТГТССА	44	881
874276	2365	2384	91249	91268	ГТААААААААААААААААААА А	34	882
874300	2758	2777	113067	11308 6	ГТГТАААААААААААААААААА Г	32	883

874324*	3388	3407	131469	131488	TGTGTTGGTGGTGCCATCAT	254	884
874346	4152	4171	148903	148922	GCTTCCAGTTGGTAGAAGC A	115	885
874370	4297	4316	149048	149067	ATGGAATAGCCCCAAGTT C	57	886
874394	4476	4495	149227	149246	AAGTCTGATTTTTTTTTTT	106	887
874417	4628	4647	149379	149398	TTATCTACAAAGTAAAAGTT	77	888
874441	Н/Д	Н/Д	146588	146607	GAGATAGATCCAAGT C	60	889
874465	Н/Д	Н/Д	3517	3536	CCGCCTCGGACACGAACGC A	81	890
874489	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	ACTGTTTCGACCTCGATGTT	121	891
874513	Н/Д	Н/Д	5527	5546	ATGAACCCAGGAGACAGAG A	62	892
874537	Н/Д	Н/Д	7982	8001	AAAAAGTTTATTTTCTCCAC	53	893
874561	Н/Д	Н/Д	10665	10684	GGTTTCATGCCATTCTCTTG	66	894
874585	Н/Д	Н/Д	14245	14264	TAATTAAGCACTTTGGGA A	71	895
874609	Н/Д	Н/Д	17106	17125	ATTCTTGGCAGCTGGGTGCA	60	896
874633	Н/Д	Н/Д	19342	19361	ATGATGGCACACACATGTG G	74	897
874657	Н/Д	Н/Д	21336	21355	CTCCGAAAAATTAATA A	82	898
874681	Н/Д	Н/Д	25995	26014	TTATTCACTACTGTATTCCC	51	899
874705	Н/Д	Н/Д	28864	28883	CCAGACTTTCAGCCTACC A	65	900
874729	Н/Д	Н/Д	31541	31560	TTCCCATCTTCTCGAGTTCT	78	901
874753	Н/Д	Н/Д	32803	32822	TCAGACTTCTGTTGTTGTT	19	902
874777	Н/Д	Н/Д	35267	35286	GAGATAGCATGCCACTGCA C	51	903
874801	Н/Д	Н/Д	37352	37371	AACAGCCCAATCAGAACAA G	58	904
874825	Н/Д	Н/Д	38727	38746	AATAACTTTATAGTGAAGA A	71	905
874849	Н/Д	Н/Д	41776	41795	AAAAACTCACAATCTTCC	68	906
874873	Н/Д	Н/Д	43784	43803	ATGATCTGGTATCCTGGTGG	39	907
874897	Н/Д	Н/Д	45158	45177	CTTCCCATATTTCTCCCCA	77	908
874921	Н/Д	Н/Д	46603	46622	TTCCATCATGTGGACTTAT	51	909

044985

874945	Н/Д	Н/Д	48588	48607	CCTCATCAGGCTTCATTCAA	72	910
874969	Н/Д	Н/Д	51035	51054	ATCAACTCCAAAGGTAGCA G	26	911
874993	Н/Д	Н/Д	53450	53469	AACAAACAAACATTAATTC G	85	912
875017	Н/Д	Н/Д	56035	56054	AGTCAAGGGCATGATTGAA G	63	913
875041	Н/Д	Н/Д	58308	58327	CAGAATAAAACAATCTGTA G	97	914
875065	Н/Д	Н/Д	60652	60671	TAAATCTTTAATCTCTTTAT	60	915
875089	Н/Д	Н/Д	63006	63025	TGTACCCAGCCAGTAATTTT	67	916
875113	Н/Д	Н/Д	65073	65092	AAATCAGCCTGTGCAACAG T	106	917
875137	Н/Д	Н/Д	68347	68366	CCCTAGGGATACCAAATC C	111	918
875161	Н/Д	Н/Д	69938	69957	ACCAAGGGCACAGGTGGAG C	73	919
875185	Н/Д	Н/Д	72025	72044	GCTGGTGGTCATAAAGAAA T	128	920
875209	Н/Д	Н/Д	73728	73747	TTTCAAGAATGTAAAATGTT	92	921
875233	Н/Д	Н/Д	75640	75659	ACATAATTCATTAAATTATA	122	922
875257	Н/Д	Н/Д	77573	77592	ACCAATAGTGTAAGAAG T	104	923
875281	Н/Д	Н/Д	80384	80403	CTGTAAGCCACCTTTCA G	103	924
875305	Н/Д	Н/Д	82014	82033	CAAGCTCTCAAGATCTTGG	90	925
875329	Н/Д	Н/Д	83868	83887	TAAGTTACCTCAGATCCTTT	52	926
875353	Н/Д	Н/Д	85058	85077	CCAAAGGGTTAATTAGGAT C	52	927
875377	Н/Д	Н/Д	86878	86897	TAGCCACCATGCCTGGCTTC	98	928
875401	Н/Д	Н/Д	89788	89807	CAATTACATGAATGTGCATC	36	929
875425	Н/Д	Н/Д	92341	92360	ATGGTGGTTTCAAATGTCAG	39	930
875449	Н/Д	Н/Д	95227	95246	TATATATGTAATTATATCT	128	931
			95287	95306			
875473	Н/Д	Н/Д	96913	96932	TTGAACCCACCTTATGCTA	60	932
875497	Н/Д	Н/Д	98445	98464	GGGCTATGAGCATGTCATG A	71	933
875521	Н/Д	Н/Д	100335	100354	ACAAAAGAAAGAAAACAG GA	135	934
875545	Н/Д	Н/Д	103117	103136	TATAATGACAACCTTAAAA C	106	935

044985

875569	Н/Д	Н/Д	106756	10677 5	TACAAAACAACCAGATAAT A	86	936
875593	Н/Д	Н/Д	110045	11006 4	CTAGGCCATAGCTCCCAGA T	99	937
875617	Н/Д	Н/Д	112430	11244 9	AGTTTAGGAAAGGTGTTGG G	128	938
875641	Н/Д	Н/Д	114754	11477 3	CAATTAAAAAAAATTGCT A	111	939
875665	Н/Д	Н/Д	116291	11631 0	ACATTAGGCACCTATGATA A	74	940
875689	Н/Д	Н/Д	119970	11998 9	TTGAGACTCACTCTTCTACT	71	941
875713	Н/Д	Н/Д	123039	12305 8	GGCAAGGATGCAGAACACA T	46	942
875737	Н/Д	Н/Д	125996	12601 5	AGCCAAGATATATTTTAAA G	84	943
875761	Н/Д	Н/Д	129221	12924 0	CTTCATATATGGTACTTCAT	46	944
875785*	Н/Д	Н/Д	131273	13129 2	TTTCTCTGAACCTCTTACA	77	945
875809	Н/Д	Н/Д	133039	13305 8	TTAAAACTTTTATTCTCAA	87	946
875833	Н/Д	Н/Д	134752	13477 1	TATTACAATATATTTAATAT	79	947
875857	Н/Д	Н/Д	137346	13736 5	TTTATACCAAGCTTGTGGCT	98	948
			137424	13744 3			
875881	Н/Д	Н/Д	139301	13932 0	CTGAAGCAAATTAAGTACA G	65	949
875905	Н/Д	Н/Д	142335	14235 4	CATACTCATTAAGTTTACTT	60	950
875929	Н/Д	Н/Д	144073	14409 2	TCTACATATGATATTTAAAAT	97	951
875953	Н/Д	Н/Д	146067	14608 6	ACTCATGTGAGTAACAATC A	65	952
875977	Н/Д	Н/Д	147547	14756 6	TAACCCCTTGACATTTCTGAT	65	953

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	45	32
708399	3483	3502	136956	136975	TGTTGTATGGTAATTTGGGA	29	954
874160	104	123	2094	2113	GTGCGGATAGGGACTCTTT A	98	955
874184	276	295	2266	2285	CGCCACCGCCGCCCGCCC G	120	956
874208	987	1006	Н/Д	Н/Д	CTTCACATTTGGAGCCAAC A	62	957
874230	1470	1489	81630	81649	GGTTTGCCCTTGCTTCCCGT	72	958
874253	1652	1671	83263	83282	GACTTCTCTATTCTTTGTC	62	959
874277	2366	2385	91250	91269	GGTAACAGCTCTGTTTCGATG	36	960
874301	2760	2779	113069	113088	CCGTGTTACTAAGTATTGAA	48	961
874347	4157	4176	148908	148927	TCTGTGCTCCAGTTGGTAG	61	962
874371	4311	4330	149062	149081	CAGCATATGGAATTATGGA A	44	963
874395	4481	4500	149232	149251	GTCCAAGTCTTGATTTTTT	50	964
874418	4633	4652	149384	149403	TTATATTATCTACAAAGTAA	76	965
874442	Н/Д	Н/Д	146593	146612	TCTGAGAGATAGATCCAAC T	62	966
874466	Н/Д	Н/Д	3522	3541	CGCCGCCGCTCGGACACG A	79	967
874490	Н/Д	Н/Д	2936	2955	GGACGGCGGCGGGCCGC G	96	968
874514	Н/Д	Н/Д	5531	5550	TTAAATGAACCCAGGAGAC A	106	969
874538	Н/Д	Н/Д	7992	8011	GCCCAAACCTAAAAAGTTT A	84	970
874562	Н/Д	Н/Д	10678	10697	GCTCTGCCTCCGGGTTTCA	71	971
874586	Н/Д	Н/Д	14320	14339	CATGACTTTAAAAAGCAAT A	59	972

044985

874610	Н/Д	Н/Д	17158	17177	TTTGAATTACAATGCGGTAT	19	973
874634	Н/Д	Н/Д	19549	19568	CAAGGCAAGAGGAGTACTT G	87	974
874658	Н/Д	Н/Д	21350	21369	GAGCAAGATCCTATCTCCG A	67	975
874682	Н/Д	Н/Д	26160	26179	TGTTTTCCCTTTCATCTAAA	35	976
874706	Н/Д	Н/Д	28889	28908	AGTCTTGTTCAAGTGCCTTC	19	977
874730	Н/Д	Н/Д	31622	31641	GAAATATTTAAATTTTAATC	100	978
874754	Н/Д	Н/Д	32817	32836	TTGTTCTTCCAATTTTCAGAC	12	979
874778	Н/Д	Н/Д	35640	35659	AAAATTACTTCTCATTGACA	67	980
874802	Н/Д	Н/Д	37398	37417	GAATCATGCCTCATATGATA	127	981
874826	Н/Д	Н/Д	38826	38845	TCCACAGAAGCTAAATATA G	113	982
874850	Н/Д	Н/Д	41826	41845	AAATTGTTAAATGGTATAT	118	983
874874	Н/Д	Н/Д	43788	43807	AACGATGATCTGGTATCCTG	25	984
874898	Н/Д	Н/Д	45195	45214	CTTGATTTAACCAACACAG A	77	985
874922	Н/Д	Н/Д	46632	46651	AAAATTTGTGATAGCTTCTC	45	986
874946	Н/Д	Н/Д	48678	48697	TTGGAGCCCTAAAAACATA T	106	987
874970	Н/Д	Н/Д	51088	51107	AATATTTCAATAGTATAAGT	94	988
874994	Н/Д	Н/Д	53501	53520	CACGCCACTGTACCCAGCC T	107	989
875018	Н/Д	Н/Д	56070	56089	GAAAAAGAGAACAAGGAG GT	86	990
875042	Н/Д	Н/Д	58395	58414	GAAGAGATCCCTGTTTGTTA	78	991
875066	Н/Д	Н/Д	61057	61076	CCACCTTTTCATACATTCAC	71	992
875090	Н/Д	Н/Д	63149	63168	TACCACCGTGTCTGGCTACT	135	993
875114	Н/Д	Н/Д	65095	65114	TGATACAGCCACTATGCC A	64	994
875138	Н/Д	Н/Д	68412	68431	AATAAATTATTCCAACACA C	88	995
875162	Н/Д	Н/Д	70035	70054	ATATTAAAGACTATAATACT	89	996
875186	Н/Д	Н/Д	72033	72052	TGCCACCTGCTGGTGGTCAT	95	997
875210	Н/Д	Н/Д	73774	73793	TAAAGTTATGTGGATTGCTG	82	998
875234	Н/Д	Н/Д	76018	76037	CAGATGACTATCAGTAAAG G	65	999
875258	Н/Д	Н/Д	77592	77611	CTATCAATTTATCCACCTCA	84	1000
875282	Н/Д	Н/Д	80426	80445	CATAAAATAGCCTTCAGAT C	83	1001
875306	Н/Д	Н/Д	82128	82147	CTAGCTCCTCCTCATTCTGT	59	1002

044985

875330	Н/Д	Н/Д	83955	83974	CCTTAGACTAAGGGTTGTTT	75	1003
875354	Н/Д	Н/Д	85060	85079	TCCCAAAGGGTTAATTAGG A	52	1004
875378	Н/Д	Н/Д	87195	87214	TCCTCACTCTCTCACCCGGC	116	1005
875402	Н/Д	Н/Д	90101	90120	CCTCCCGGGTCTCTGGTTCAA	68	1006
875426	Н/Д	Н/Д	92344	92363	GCTATGGTGGTTTCAAATGT	42	1007
875450	Н/Д	Н/Д	95228	95247	TTATATATGTAAATTATATC	103	1008
			95288	95307			
875474	Н/Д	Н/Д	96950	96969	GTCAATTAGAAATAAAAAA T	144	1009
875498	Н/Д	Н/Д	98617	98636	CTAAAACCCACATTATTA C	87	1010
875522	Н/Д	Н/Д	100343	10036 2	CATCCTCTACAAAAGAAA A	83	1011
875546	Н/Д	Н/Д	103265	10328 4	TACAAAAATCAACACACAA A	87	1012
875570	Н/Д	Н/Д	106843	10686 2	AAAATCACTTTCAAAACAA G	102	1013
875594	Н/Д	Н/Д	110104	11012 3	TGGATACTAGTTCAGCCAC A	73	1014
875618	Н/Д	Н/Д	112541	11256 0	TCAGACACTTCACAATAAA A	96	1015
875642	Н/Д	Н/Д	114895	11491 4	AAACCTACCTGAGAGAAGG A	92	1016
875666	Н/Д	Н/Д	116299	11631 8	AAAAATTAACATTAGGCAC C	108	1017
875690	Н/Д	Н/Д	120054	12007 3	GTTTGGCAGTTCATCACAG	75	1018
875714	Н/Д	Н/Д	123199	12321 8	TTACTAAAAAAAGGTTGAC A	101	1019
875738	Н/Д	Н/Д	126191	12621 0	TTATTGTAAAAAGATTTATC	95	1020
875762	Н/Д	Н/Д	129249	12926 8	TAAAACTAACATATAAAC A	94	1021
875786*	Н/Д	Н/Д	131299	13131 8	GTAAACTCTCAAATCTTTCT	88	1022
875810	Н/Д	Н/Д	133116	13313 5	GCATAAGCTGTGGGTTACA G	41	1023
875834	Н/Д	Н/Д	134776	13479 5	GTATTTGGTTCCTTTGAGAA	33	1024

875858	Н/Д	Н/Д	137508	13752 7	СТТАGТАТТТСАТСААТТССТ	41	1025
875882	Н/Д	Н/Д	139406	13942 5	AGTGTTCCTTGACATAAATA	56	1026
875906	Н/Д	Н/Д	142354	14237 3	ACAGGCCCTCCATCATCATC	71	1027
875930	Н/Д	Н/Д	144074	14409 3	СТСТАСАТАGТАТАТТАААА	89	1028
875954	Н/Д	Н/Д	146116	14613 5	AGCAGATATATGGATAACC A	29	1029
875978	Н/Д	Н/Д	147750	14776 9	САТGТСААСТGТGТТССТТТ	37	1030

Таблица 15

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	48	32
708490	4500	4519	149251	149270	TCAAGTTTAGTAAAAGGGC G	74	1031
874161	109	128	2099	2118	CGGAGGTGCGGATAGGGAC T	78	1032
874185	281	300	2271	2290	GGCCGCGCCACCGCCGCC C	91	1033
874209	989	1008	Н/Д	Н/Д	ТАСТТСАСАТТТGAGCCAA	60	1034
874231	1471	1490	81631	81650	TGGTTTGCCCTTGCTTCCCG	65	1035
874254	1654	1673	83265	83284	ATGACTTCTCTATTTCTTTG	35	1036
874278	2385	2404	Н/Д	Н/Д	СТТТАGССТСАСТАGАAGG G	73	1037
874302	2761	2780	113070	113089	TCCGTGTTACTAAGTATTGA	64	1038
874325	3485	3504	136958	136977	СТGТТGТАGГТААТТТGG	40	1039
874348	4171	4190	148922	148941	TGAAATTCTAGTTTTCTGTG	44	1040
874372	4316	4335	149067	149086	TGAAACAGCATATGGAATT A	69	1041

044985

874419	4638	4657	149389	149408	TTATTTTATATTATCTACAA	91	1042
874443	Н/Д	Н/Д	146598	146617	AGCCTTCTGAGAGATAGAT C	73	1043
874467	Н/Д	Н/Д	3527	3546	GCCCCGCCGCCGCCTCGG A	73	1044
874491	Н/Д	Н/Д	2984	3003	CTGCCGGCCCCAGCCCAC C	106	1045
874515	Н/Д	Н/Д	5633	5652	TGGCAAAATCCCGTCCTCA C	139	1046
874539	Н/Д	Н/Д	8091	8110	CACTGTTTCAGAATGTGGA A	125	1047
874563	Н/Д	Н/Д	10828	10847	GCATATAGCAAGAGATGTA G	89	1048
874587	Н/Д	Н/Д	14339	14358	ATTATTAAGAATATTTAAC	141	1049
874611	Н/Д	Н/Д	17212	17231	GCAGAGCAGGACTAGTCCA T	91	1050
874635	Н/Д	Н/Д	19575	19594	GCCTTAATTTCAATACTTG	65	1051
874659	Н/Д	Н/Д	21398	21417	GCAAGAGTTTCACTTGAGC C	112	1052
874683	Н/Д	Н/Д	26226	26245	CCCATTTCAGCCTCCCCATG	115	1053
874707	Н/Д	Н/Д	28898	28917	TACTGCTGAAGTCTTGTTCA	98	1054
874731	Н/Д	Н/Д	31654	31673	ACTTGAAATACGATTAGTAT	67	1055
874755	Н/Д	Н/Д	32836	32855	CTCACTTAGGTGAGTCATT	87	1056
874779	Н/Д	Н/Д	35967	35986	TGAGATATAACAATATTGA A	84	1057
874803	Н/Д	Н/Д	37400	37419	AGGAATCATGCCTCATATG A	85	1058
874827	Н/Д	Н/Д	39445	39464	GCAGAAGGACCACTTAAGA C	78	1059
874851	Н/Д	Н/Д	42179	42198	AATACATATAAAAGCAATG C	57	1060
874875	Н/Д	Н/Д	43912	43931	TACCTCGCCTAACAAAAAT T	103	1061
874899	Н/Д	Н/Д	45357	45376	ACCAGAGTCCAGGAGTCTG A	125	1062
874923	Н/Д	Н/Д	46639	46658	AGTCTCAAAAATTTGTGATA	82	1063
874947	Н/Д	Н/Д	48833	48852	ATCATTCAAAGTGGCTTTAA	41	1064
874971	Н/Д	Н/Д	51100	51119	TTATAACAGAGGAATATTC	107	1065
874995	Н/Д	Н/Д	53763	53782	ATCCTTTAACAACCATGGA A	79	1066

044985

875019	Н/Д	Н/Д	56364	56383	GGTATAAAAGAGCAAGGAG A	100	1067
875043	Н/Д	Н/Д	58428	58447	CCGTAAACAGCTTTTCTAAT	82	1068
875067	Н/Д	Н/Д	61071	61090	ACAAGTGAGGAGGGCCACC T	99	1069
875091	Н/Д	Н/Д	63212	63231	ATCTCCCTGCGCTCAGATGA	95	1070
875115	Н/Д	Н/Д	65108	65127	TAGGATTGTAAAATGATAC	61	1071
			65149	65168	A		
875139	Н/Д	Н/Д	68476	68495	ATGGAACAGAACTTAGGAG G	59	1072
875163	Н/Д	Н/Д	70051	70070	ATGTATTATACAGATTATAT	74	1073
875187	Н/Д	Н/Д	72064	72083	GGGCAGAAACTTAGTCATT T	82	1074
875211	Н/Д	Н/Д	73872	73891	TCTTACCAACACCTCATCTT	87	1075
875235	Н/Д	Н/Д	76039	76058	TTAATTTAGCAAATGGAATC	117	1076
875259	Н/Д	Н/Д	77632	77651	AAATTTTGATTAGCATTGCC	60	1077
875283	Н/Д	Н/Д	80616	80635	GTATAACCAACATCTATAT	97	1078
875307	Н/Д	Н/Д	82190	82209	CTATTATCTTATCACAAAAT	108	1079
875331	Н/Д	Н/Д	83977	83996	GTTGCTAAACTGTAACATCC	91	1080
875355	Н/Д	Н/Д	85061	85080	TTCCCAAAGGGTTAATTAG G	63	1081
875379	Н/Д	Н/Д	87247	87266	GCCTACTGGTGTTAACACC A	89	1082
875403	Н/Д	Н/Д	90168	90187	AATGGAGTCTCACTCTATAG	72	1083
875427	Н/Д	Н/Д	92352	92371	TAAGCTGTGCTATGGTGGTT	27	1084
875451	Н/Д	Н/Д	95230	95249	ATTTATATATGTAAATTATA	140	1085
			95290	95309			
875475	Н/Д	Н/Д	96989	97008	ACTTACACAGTAAAAATGG T	70	1086
875499	Н/Д	Н/Д	98735	98754	ACACTATGAAGCAGGTTC A	66	1087
875523	Н/Д	Н/Д	100418	100437	TAAGTGATGAGGTTTTTAAG	80	1088
875547	Н/Д	Н/Д	103306	103325	ACCTATTAGAACTGACAAA C	122	1089
875571	Н/Д	Н/Д	107260	107279	GGGTTATAAAATGTTATTTG	35	1090
875595	Н/Д	Н/Д	110110	110129	GCAATGTGGATACTAGTTC A	52	1091
875619	Н/Д	Н/Д	112569	112588	TCCTCTTATACTTGTCATTT	126	1092

875643	Н/Д	Н/Д	114953	11497 2	AGGACTATTACTAATAATTT	72	1093
875667	Н/Д	Н/Д	116631	11665 0	CACACCAGGCCTCCAATTA C	85	1094
875691	Н/Д	Н/Д	120228	12024 7	GGGCACGATCTCAAAACAA T	70	1095
875715	Н/Д	Н/Д	123671	12369 0	TGCAAAGACAGGGTTTGT C	86	1096
875739	Н/Д	Н/Д	126238	12625 7	AAACAAATCCAAATTGCAA G	54	1097
875763	Н/Д	Н/Д	129540	12955 9	TACAAAAATATTAGCCAGC T	83	1098
875787*	Н/Д	Н/Д	131307	13132 6	AAACAGCTGTAAACTCTCA A	81	1099
875811	Н/Д	Н/Д	133194	13321 3	AAACTAACACCTTTGATC A	80	1100
875835	Н/Д	Н/Д	134893	13491 2	AAAAGGTGACATAAAATTG T	119	1101
875859	Н/Д	Н/Д	137537	13755 6	AGCCATGCACAGGACTGAA A	104	1102
875883	Н/Д	Н/Д	139441	13946 0	CTTTGGTCCAGACCTAGTCC	63	1103
875907	Н/Д	Н/Д	142390	14240 9	AAGACAGTCCTTTTTTCTA	52	1104
875931	Н/Д	Н/Д	144082	14410 1	TAATACAGCTCTACATATGA	95	1105
875955	Н/Д	Н/Д	146118	14613 7	AAAGCAGATATATGGATAA C	94	1106
875979	Н/Д	Н/Д	147776	14779 5	ACAGGCAACATCTCCGCT T	86	1107

Таблица 16

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCTTGC	26	32

874162	114	133	2104	2123	GGGAGCGGAGGTGCGGATA G	114	1108
874186	301	320	2291	2310	GCGGAGGGATACGGTCCCG G	119	1109
874210	990	1009	Н/Д	Н/Д	GTACTTCACATTTGGAGCCA	46	1110
874232	1473	1492	81633	81652	ACTGGTTTGCCCTTGCTTCC	90	1111
874255	1656	1675	83267	83286	ATATGACTTCTCTATTTCTT	48	1112
874279	2458	2477	91728	91747	GATGTTTCATTGGGTTTAAT	25	1113
874303	2762	2781	113071	113090	CTCCGTGTACTAAGTATTG	73	1114
874326	3486	3505	136959	136978	CCTTGTTGTATGGTAATTG	45	1115
874349	4176	4195	148927	148946	ATAAATGAAATTCTAGTTTT	150	1116
874373	4321	4340	149072	149091	GACTCTGAAACAGCATATG G	82	1117
874396	4505	4524	149256	149275	CTTTGTCAAGTTTAGTAAAA	78	1118
874420	4643	4662	149394	149413	AGTTTTTATTTTATATTATC	95	1119
874444	Н/Д	Н/Д	146603	146622	AAGGTAGCCTTCTGAGAGA T	60	1120
874468	Н/Д	Н/Д	3532	3551	CGGGAGCCCCCGCCCGC C	92	1121
874492	Н/Д	Н/Д	2996	3015	GTCTCCCCGCGCTGCCGCGC	89	1122
874516	Н/Д	Н/Д	5636	5655	ACATGGCAAAATCCCGTCC T	96	1123
874540	Н/Д	Н/Д	8113	8132	ACCATGACTGATCCCATGTT	78	1124
874564	Н/Д	Н/Д	10830	10849	CTGCATATAGCAAGAGATG T	68	1125
874588	Н/Д	Н/Д	14371	14390	AATTATAATCAAGATTAATT	89	1126
874612	Н/Д	Н/Д	17241	17260	AAAAATTCATTGAACTGTTG	70	1127
874636	Н/Д	Н/Д	19633	19652	CTACTATGTGCCAAGAACA G	90	1128
874660	Н/Д	Н/Д	21433	21452	GCCTGTAATCCCTCCCAACA	134	1129
874684	Н/Д	Н/Д	26574	26593	TGTTTCCCTCCCTTTTAAAT	71	1130
874708	Н/Д	Н/Д	29092	29111	AACAGCAAAAGGTAGGCTA G	66	1131
874732	Н/Д	Н/Д	31705	31724	TATGTCATGCTGTCCAATAT	86	1132
874756	Н/Д	Н/Д	32845	32864	TAAGGTAACTCACTTAGGT	68	1133
874780	Н/Д	Н/Д	35982	36001	TGCCTCTCTATCCCTGAGA	68	1134

874804	Н/Д	Н/Д	37534	37553	AAGGCACATTGTGTGGCCA A	104	1135
874828	Н/Д	Н/Д	39544	39563	CCCGGCCTCGAGACTCCAC C	81	1136
874852	Н/Д	Н/Д	42204	42223	TAGGAGGAGAAGTTATGAA T	56	1137
874876	Н/Д	Н/Д	44007	44026	AGCTGGTATTTAAACCAGG T	128	1138
874900	Н/Д	Н/Д	45369	45388	TGAGGCAGGATCACCAGAG T	46	1139
874924	Н/Д	Н/Д	46715	46734	CAACCACACTACTCCATATT	85	1140
874948	Н/Д	Н/Д	48866	48885	TAAAATAATCAGTATTTGA A	87	1141
874972	Н/Д	Н/Д	51110	51129	ATTTTTGAATTTATAACAGA	134	1142
874996	Н/Д	Н/Д	54214	54233	AGGTTTCCCTGGCTGGGCG C	79	1143
875020	Н/Д	Н/Д	56850	56869	GGACCTGGCAGTTAGAGGT T	90	1144
875044	Н/Д	Н/Д	58517	58536	CTGGCCTCAATAAGTGCCA C	90	1145
875068	Н/Д	Н/Д	61079	61098	AAATCATTACAAGTGAGGA G	47	1146
875092	Н/Д	Н/Д	63237	63256	TCTCACTTGGCTCACTGCAG	69	1147
875116	Н/Д	Н/Д	65143	65162	TGTA AAAATGATACAGCTAC G	81	1148
875140	Н/Д	Н/Д	68607	68626	AGAAGTGTAAGTTTATAG C	112	1149
875164	Н/Д	Н/Д	70065	70084	TATACTACTACACCATGTAT	159	1150
875212	Н/Д	Н/Д	73918	73937	TGAATTTTGAAAATCTCTC	94	1151
875236	Н/Д	Н/Д	76149	76168	AGACCAATGCACTATAATA A	117	1152
875284	Н/Д	Н/Д	80623	80642	TCATTCAGTTATAACCAACA	60	1153
875308	Н/Д	Н/Д	82230	82249	ATAAACTCTTCTCCCAACTC	68	1154
875332	Н/Д	Н/Д	84070	84089	AAAGATCCACAACCTACAA G	87	1155
875356	Н/Д	Н/Д	85062	85081	GTTCCCAAAGGGTTAATTA G	177	1156
875380	Н/Д	Н/Д	87346	87365	CTGCCATGCCACTAGTGA CT	73	1157
875404	Н/Д	Н/Д	90195	90214	GAAGCAGATTTTTTTTTTTT	27	1158
875428	Н/Д	Н/Д	92385	92404	TCACTGAACAAAGTACAAA T	68	1159

044985

875452	Н/Д	Н/Д	95260	95279	AACCACTGATTATACACTT	20	1160
			95320	95339			
875476	Н/Д	Н/Д	97064	97083	TGCCTGGCCAAGAATAGTC T	100	1161
875500	Н/Д	Н/Д	98816	98835	GAACATGTATTGAATACAT A	55	1162
875524	Н/Д	Н/Д	100442	10046 1	CAGAAGACAAAGATATTAG C	128	1163
875548	Н/Д	Н/Д	104013	10403 2	ATATTATTTATACTGTGTAT	50	1164
875572	Н/Д	Н/Д	107323	10734 2	GTTTTCTCTTGCTTGCTTG	23	1165
875596	Н/Д	Н/Д	110114	11013 3	TCTTGCAATGTGGATACTAG	79	1166
875620	Н/Д	Н/Д	112575	11259 4	TTCTATCCTCTTATACTTG	71	1167
875644	Н/Д	Н/Д	114990	11500 9	CACACTAAAACAAAATTCA G	96	1168
875668	Н/Д	Н/Д	117316	11733 5	GCTCTCGAACTCATGGGTTC	144	1169
875692	Н/Д	Н/Д	120399	12041 8	AGCCTGGGAAGCACGGAGA A	83	1170
875716	Н/Д	Н/Д	123804	12382 3	ATCACCCCTCCATCGCCCTC	93	1171
875740	Н/Д	Н/Д	126330	12634 9	TAGGTGACAGAGCCAAGAT T	110	1172
875764	Н/Д	Н/Д	129790	12980 9	TGTTACTTATTACCTTCCTG	30	1173
875788*	Н/Д	Н/Д	131325	13134 4	TGGTTCCAGATTCCAGAA	75	1174
875812	Н/Д	Н/Д	133282	13330 1	CACAATTTTTTATTTAAAAT	195	1175
875836	Н/Д	Н/Д	134901	13492 0	TGAATGAGAAAAGGTGACA T	101	1176
875860	Н/Д	Н/Д	137712	13773 1	GCCAGCATGCATGGCTGAT T	97	1177
875884	Н/Д	Н/Д	139457	13947 6	TCAAAGACATATGCTTCTTT	70	1178
875908	Н/Д	Н/Д	142421	14244 0	CTTCCTGAGCTTCACAGTCC	61	1179
875932	Н/Д	Н/Д	144151	14417 0	ATTTAAACCATCCATTGTCT	70	1180
875956	Н/Д	Н/Д	146131	14615 0	ACAACTTATGGTCAAAGCA G	29	1181
875980	Н/Д	Н/Д	147793	14781 2	AGAGCTCTTTACGCATACA	71	1182

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	26	32
874163	153	172	2143	2162	CTGAGCGCATCGGAGGGCG G	113	1183
874187	353	372	2343	2362	AGGCGAGCTCTGCCGGGAG G	83	1184
874211	991	1010	48690	48709	TGTACTTCACATTTGGAGCC	25	1185
874233	1475	1494	81635	81654	ТААСТГГТТТГСССТТГСТТ	65	1186
874256	1758	1777	83369	83388	ААТТСГГГТТГАААТСТГА А	81	1187
874280	2460	2479	91730	91749	GTGATGTTTCATTGGGTFTA	6	1188
874304	2764	2783	113073	113092	TGCTCCGTGTTACTAAGTAT	48	1189
874327	3487	3506	136960	136979	TCCTTGTTGTATGGTAATTT	23	1190
874350	4181	4200	148932	148951	АСААААТАААТГАААТСТ А	80	1191
874397	4510	4529	149261	149280	TGAAACTTTGTCAAGTTTAG	74	1192
874421	4648	4667	149399	149418	TTTTAAGTTTTTATTTTATA	82	1193
874469	Н/Д	Н/Д	3537	3556	GAGTTCGGGAGCCCCGCC G	85	1194
874493	Н/Д	Н/Д	3003	3022	CGAGCGAGTCTCCCCCGCG C	98	1195
874517	Н/Д	Н/Д	5901	5920	AAAAGCAAAAATAAGAATT A	77	1196

874541	Н/Д	Н/Д	8117	8136	GAACACCATGACTGATCCC A	23	1197
874565	Н/Д	Н/Д	10902	10921	TAGCACCTGAGCCCCACCT G	70	1198
874589	Н/Д	Н/Д	14504	14523	CTTCAATTCCTGATTTGAA	74	1199
874613	Н/Д	Н/Д	17561	17580	AAAAAAAAATTTTGGCTAG G	78	1200
874637	Н/Д	Н/Д	19886	19905	TTTCAAGTCTATCAACAGAT	63	1201
874661	Н/Д	Н/Д	21470	21489	AATGGGAAGAAAGAGGAG GC	78	1202
874685	Н/Д	Н/Д	26678	26697	GAGGACAGGATAACAGATT A	31	1203
874709	Н/Д	Н/Д	29104	29123	GAGTTGAAGTCTAACAGCA A	44	1204
874733	Н/Д	Н/Д	31730	31749	ACTTTGTACAATGATGAAG A	87	1205
874757	Н/Д	Н/Д	32856	32875	GTTCCACCTCTTAAGGTAA	59	1206
874781	Н/Д	Н/Д	36132	36151	TTATAGTAATCTGTAATCAG	56	1207
			36238	36257			
874805	Н/Д	Н/Д	37550	37569	ATAGATATAGCCCCAAAG G	165	1208
874829	Н/Д	Н/Д	39845	39864	GCAAGACTCCGTCTTCTGT	93	1209
874853	Н/Д	Н/Д	42212	42231	AAACATCATAGGAGGAGAA C	108	1210
874877	Н/Д	Н/Д	44056	44075	CTCAGCAGTCAAGTATCTTG	68	1211
874901	Н/Д	Н/Д	45525	45544	AGAAGGAAGCAAACCTAGAA A	74	1212
874925	Н/Д	Н/Д	46792	46811	CAGGTCATACCTTCATAGA A	62	1213
874949	Н/Д	Н/Д	48877	48896	AAACCAGTCTATAAAATAA T	92	1214
874973	Н/Д	Н/Д	51139	51158	TTCAACTAAAATTTTATCTT	182	1215
874997	Н/Д	Н/Д	54231	54250	ACTCCGCCTCAAAATAAAG G	79	1216
875021	Н/Д	Н/Д	56853	56872	AAAGGACCTGGCAGTTAGA G	93	1217
875045	Н/Д	Н/Д	58639	58658	TAATAAACATGTAATGCTTT	100	1218
875069	Н/Д	Н/Д	61085	61104	TTTCTTAAATCATTACAAGT	81	1219
875093	Н/Д	Н/Д	63247	63266	GAAACCAGGGTCTCACTTG G	95	1220

044985

875117	Н/Д	Н/Д	65191	65210	GGTGAGGATGTGAAAAACA T	119	1221
875141	Н/Д	Н/Д	68674	68693	GATTAGGAGTAGACAGAGT T	90	1222
875165	Н/Д	Н/Д	70194	70213	TGTATAAACATTTTCTGAAT	67	1223
875189	Н/Д	Н/Д	72110	72129	GCTACCCCCACAGCAGTGG G	90	1224
875213	Н/Д	Н/Д	73928	73947	TAGAAATGGCTGAATTTG G	69	1225
875237	Н/Д	Н/Д	76502	76521	GTCATACTGACCAGAGTCT A	158	1226
875285	Н/Д	Н/Д	80645	80664	ATGTCAAAGTAGTTGTCCC	103	1227
875309	Н/Д	Н/Д	82340	82359	TGCTGCACCTGACACAGAT C	93	1228
875333	Н/Д	Н/Д	84072	84091	GAAAAGATCCACAACCTAC A	63	1229
875357	Н/Д	Н/Д	85116	85135	AATTCACATTTTACTTTAAC	101	1230
875405	Н/Д	Н/Д	90206	90225	ACAGAATAGCTGAAGCAGA T	34	1231
875429	Н/Д	Н/Д	92388	92407	GCTTCACTGAACAAAGTAC A	80	1232
875453	Н/Д	Н/Д	95293	95312	TTGATTTATATATGTAAAT	101	1233
875477	Н/Д	Н/Д	97173	97192	GACATGCGGTTTCACCATTT	28	1234
875501	Н/Д	Н/Д	98850	98869	AATACTGGGTCATCTATAT	108	1235
875525	Н/Д	Н/Д	100484	100503	ACCTTTAAAGTAGACTGCA A	60	1236
875549	Н/Д	Н/Д	104018	104037	TATATATATTATTTATACTG	104	1237
875573	Н/Д	Н/Д	107414	107433	ACTACAGTTTTTTAAGACAT	63	1238
875597	Н/Д	Н/Д	110197	110216	GAGTGCTTGTGCCAGCCTTC	117	1239
875621	Н/Д	Н/Д	112598	112617	TGGGTGAGAAAAATATGAA A	108	1240
875645	Н/Д	Н/Д	114996	115015	GTTCAGCACACTAAAACAA A	68	1241
875669	Н/Д	Н/Д	117334	117353	CACTATATTGCCCATGCTGC	135	1242
875693	Н/Д	Н/Д	120627	120646	ACCTATAGTCAGGCATGG T	70	1243

875717	Н/Д	Н/Д	123819	12383 8	CTCACTGCAACCTCGATCAC	87	1244
875741	Н/Д	Н/Д	126725	12674 4	AAAATACAAGGCCGGGCGC A	352	1245
875765	Н/Д	Н/Д	129856	12987 5	ACTTTTATCAAATGAAAGTT	139	1246
875789*	Н/Д	Н/Д	131417	13143 6	CATGAGGATGCTGTGTTCA A	67	1247
875813	Н/Д	Н/Д	133329	13334 8	TACGGATGGGCCTCTTGAA A	41	1248
875837	Н/Д	Н/Д	134997	13501 6	CATACTAAAAATTTAAAAA C	80	1249
875861	Н/Д	Н/Д	137893	13791 2	TTAAGCTCAAGATATCCTGA	37	1250
875885	Н/Д	Н/Д	139585	13960 4	CATTCTGGCTAAAGATCCC A	96	1251
875933	Н/Д	Н/Д	144213	14423 2	TGAACTTTCTTGATGGTTAC	64	1252
875957	Н/Д	Н/Д	146218	14623 7	TGCTCTTAAAGAAAAATGG G	66	1253
875981	Н/Д	Н/Д	147796	14781 5	CAGAGAGCTCTTTACGCAT	51	1254

Таблица 18

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	28	32
760782	1479	1498	81639	81658	CTGCTAACTGGTTTGCCCTT	55	1255
874164	158	177	2148	2167	GGCCGCTGAGCGCATCGGA G	104	1256
874188	358	377	2348	2367	GAGGGAGGCGAGCTCTGCC G	94	1257
874212	993	1012	48692	48711	CTTGACTTCACATTTGGAG	27	1258
874257	1760	1779	83371	83390	AGAATTCGGGTTGAAATCT G	57	1259
874281	2461	2480	91731	91750	GGTGATGTTTCATTGGGTTT	22	1260

044985

874305	2765	2784	113074	11309 3	GTGCTCCGTGTTACTAAGTA	64	1261
874328	3489	3508	136962	13698 1	TCTCCTTGTTGTATGGTAAT	42	1262
874351	4186	4205	148937	14895 6	TAAAAACAAAATAAATGAA A	100	1263
874375	4331	4350	149082	14910 1	GTACCTGCGGGACTCTGAA A	81	1264
874398	4515	4534	149266	14928 5	TTTACTGAAACTTTGTCAAG	69	1265
874422	4653	4672	149404	14942 3	ATTTTTTTAAGTTTTTATT	128	1266
874470	Н/Д	Н/Д	3557	3576	GGAGCCCCACGATTCAGG G	65	1267
874494	Н/Д	Н/Д	3037	3056	CTGCGCCACCGCCGAGC C	93	1268
874518	Н/Д	Н/Д	6371	6390	AAAAATGTTCACTGCACCA C	67	1269
874542	Н/Д	Н/Д	8121	8140	AAAGGAACACCATGACTGA T	66	1270
874566	Н/Д	Н/Д	10936	10955	GAACCAGACTGCACAACAG G	82	1271
874590	Н/Д	Н/Д	14650	14669	GCTAAAGCAGGAGGACAGT T	111	1272
874614	Н/Д	Н/Д	17582	17601	ATATCAATAAAAAATTACTT	71	1273
874638	Н/Д	Н/Д	19928	19947	ATCATTACGACCATTCTGCT	61	1274
874662	Н/Д	Н/Д	21807	21826	AGGAGCGCGCCACCGTGCC T	98	1275
874686	Н/Д	Н/Д	26733	26752	GAATTTGAATAGGTCATTTA	89	1276
874710	Н/Д	Н/Д	29848	29867	CTGAGATCAGGAGACCAGC C	125	1277
874734	Н/Д	Н/Д	31806	31825	CCTAGACACACCAAAAAAT C	119	1278
874758	Н/Д	Н/Д	32891	32910	ATCAGTTAGACAATTAAC A	80	1279
874782	Н/Д	Н/Д	36313	36332	TGCTCTCTTTCGCGCTGTGT	31	1280
874806	Н/Д	Н/Д	37712	37731	TGTCATATACCCACTACTCA	37	1281
874830	Н/Д	Н/Д	40133	40152	CATAAAATTAATACTACTAC A	77	1282
874854	Н/Д	Н/Д	42262	42281	ACCACGCCCGGCCAAAGAT G	117	1283

874878	Н/Д	Н/Д	44068	44087	AGGAAACTGAACCTCAGCA G	112	1284
874902	Н/Д	Н/Д	45563	45582	CACTGCTTGCCTGGAGACC C	125	1285
874926	Н/Д	Н/Д	46840	46859	GAAATGTACCCTAAGAAGG G	111	1286
874950	Н/Д	Н/Д	49008	49027	TCTTAAGTACATTAATAATA	115	1287
874974	Н/Д	Н/Д	51158	51177	CAGAGTGCTATGTATTAAT	52	1288
874998	Н/Д	Н/Д	54550	54569	GAACCTAAAAGTCACACTG A	134	1289
875022	Н/Д	Н/Д	56884	56903	AAGTCAGCAATAAAGACA G	95	1290
875046	Н/Д	Н/Д	58702	58721	ATTTCTATATACTCTAAAAA	86	1291
875070	Н/Д	Н/Д	61108	61127	CAATAAAAATAAAAATAAAC T	87	1292
875094	Н/Д	Н/Д	63266	63285	TAGTAACCTTTTTTTTTTTTG	73	1293
875118	Н/Д	Н/Д	65226	65245	GGGTATAATCAAAGAGACA G	85	1294
875142	Н/Д	Н/Д	68733	68752	TACATTCCTAACTAATCAGC	137	1295
875166	Н/Д	Н/Д	70825	70844	AAAAACAATAAATGTGTA T	135	1296
875190	Н/Д	Н/Д	72135	72154	TCCAGCCCCTGTATCCCACC	70	1297
875214	Н/Д	Н/Д	74077	74096	GGAATAAAAGCATTAAATCC A	148	1298
875238	Н/Д	Н/Д	76541	76560	CAACAAAAGCACATTTAAA T	75	1299
875262	Н/Д	Н/Д	77753	77772	TCTGCAGAAAAAGAAAAAA A	117	1300
875286	Н/Д	Н/Д	80664	80683	ATGAAGCTTGTTTTCAAAA	98	1301
875310	Н/Д	Н/Д	82410	82429	CCAACAGGGTGCTCTTTAG C	52	1302
875334	Н/Д	Н/Д	84147	84166	AAGTTAGTAACATACTATTG	64	1303
875358	Н/Д	Н/Д	85131	85150	AACTTAACTGACATAAATTC	73	1304
875382	Н/Д	Н/Д	87622	87641	ACACCCCATACCACTAAA A	112	1305
875406	Н/Д	Н/Д	90234	90253	AGACCATCTAAGTAATGTC A	43	1306
875430	Н/Д	Н/Д	92407	92426	CTTGCTCTACTAATATCTAG	83	1307
875454	Н/Д	Н/Д	95304	95323	ACTTTAAATGGTTGATTTAT	66	1308
875478	Н/Д	Н/Д	97379	97398	ATGTGAAGATAATTCAATG G	71	1309

044985

875502	Н/Д	Н/Д	98921	98940	AGCAGAAAAGTCAAATTCT T	64	1310
875526	Н/Д	Н/Д	101064	10108 3	AATTTTAAAGGCCGGGCAC G	125	1311
875550	Н/Д	Н/Д	104158	10417 7	CGAATTCAGTAACACATTA A	78	1312
875574	Н/Д	Н/Д	108028	10804 7	AAGAACTACAATTTTTTTT	82	1313
875598	Н/Д	Н/Д	110258	11027 7	TCATAGTCAGTGGACTTGG G	79	1314
875622	Н/Д	Н/Д	112622	11264 1	CCACATGTCAGAAATTGTG C	71	1315
875646	Н/Д	Н/Д	115026	11504 5	ATGGCCATGTAAAAAAAAG A	82	1316
875670	Н/Д	Н/Д	117477	11749 6	GTAGGTATATATAAAGCAA G	34	1317
875694	Н/Д	Н/Д	120644	12066 3	AAGCAAGTAAAAAGATAAC C	136	1318
875718	Н/Д	Н/Д	123915	12393 4	TCACAGTAAGAAAAGAAAC A	86	1319
875742	Н/Д	Н/Д	127208	12722 7	GACAAGACAAGAAAAGAA AA	142	1320
875766	Н/Д	Н/Д	129887	12990 6	TAAACA AAAAAGCCACTGA A	103	1321
875790*	Н/Д	Н/Д	131421	13144 0	TAGACATGAGGATGCTGTG T	81	1322
875814	Н/Д	Н/Д	133409	13342 8	AACTAAAGACAAGTCAAAT G	89	1323
875838	Н/Д	Н/Д	135021	13504 0	TAATGTTAGCATATGTGTAT	51	1324
875862	Н/Д	Н/Д	137974	13799 3	CTATTTCTGTACTTTTGCC	42	1325
875886	Н/Д	Н/Д	139601	13962 0	TTTTGTTATATATGCTCATT	37	1326
875910	Н/Д	Н/Д	142529	14254 8	TGCCAGAATATTTAACAA G	61	1327
875934	Н/Д	Н/Д	144707	14472 6	AGTTTCACAGTTCGCCAG	55	1328
875958	Н/Д	Н/Д	146252	14627 1	ACACTGGAGGTGAGCTCCA A	112	1329
875982	Н/Д	Н/Д	147991	14801 0	CCTGCACACACGCCTCA C	135	1330

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCTTGC	45	32
874165	163	182	2153	2172	GCTGCGGCCGCTGAGCGCA T	111	1331
874189	363	382	2353	2372	AGGCGGAGGGAGGCGAGCT C	100	1332
874213	994	1013	48693	48712	ACTTGACTTCACATTTGGA	49	1333
874234	1533	1552	81693	81712	CATCATTTTCCAGGGCCACT	53	1334
874258	1762	1781	83373	83392	CCAGAATTCGGGTTGAAAT C	42	1335
874282	2462	2481	91732	91751	AGGTGATGTTTCATTGGGTT	16	1336
874306	2766	2785	113075	113094	TGTGCTCCGTGTTACTAAGT	71	1337
874329	3491	3510	136964	136983	TGTCTCCTTGTTGTATGGTA	49	1338
874352	4191	4210	148942	148961	TATTTTAAAAACAAAATAA A	88	1339
874376	4351	4370	149102	149121	TTTCGGCAAGCAGAGCTGG G	100	1340
874399	4520	4539	149271	149290	AAGAATTTACTGAACTTTG	54	1341
874423	4658	4677	149409	149428	TTTAAATTTTTTTTAAAGTTT	103	1342
874471	Н/Д	Н/Д	3562	3581	CACATGGAGCCCCACGATT T	102	1343
874495	Н/Д	Н/Д	3082	3101	TGCTGCGGGAGGCTGGACA G	121	1344
874519	Н/Д	Н/Д	6400	6419	AATAATTACACTGAAGCAA A	60	1345
874543	Н/Д	Н/Д	8244	8263	TCCTTTAAGTCAAAATATAT	81	1346

874567	Н/Д	Н/Д	10956	10975	AAAAAAAAACAGGCCTGTTA G	103	1347
874591	Н/Д	Н/Д	14654	14673	AGAGGCTAAAGCAGGAGGA C	39	1348
874615	Н/Д	Н/Д	17664	17683	CCTAGCTTAGATATAACCTC	42	1349
874639	Н/Д	Н/Д	19930	19949	GCATCATTACGACCATTCTG	16	1350
874663	Н/Д	Н/Д	22432	22451	AATCATATGTTACACAAA A	73	1351
874687	Н/Д	Н/Д	26823	26842	AATAACATTTTTTAATACCA	80	1352
874711	Н/Д	Н/Д	29958	29977	CATGGCTTAAAGCTCAGAA T	119	1353
874735	Н/Д	Н/Д	31839	31858	CTTGGTCATGAAGCCATGA A	81	1354
874759	Н/Д	Н/Д	32915	32934	ACTTAAGTAACTAATATTTA	95	1355
874783	Н/Д	Н/Д	36363	36382	GGAAACCCCGAGTCGGGCA A	94	1356
874807	Н/Д	Н/Д	37726	37745	ATTACTAGTGTATCTGTCAT	47	1357
874831	Н/Д	Н/Д	40160	40179	AAACCTCCGTCTCAAAGAA A	89	1358
874855	Н/Д	Н/Д	42417	42436	GCTAGGACTACAGGTACGC G	87	1359
874879	Н/Д	Н/Д	44193	44212	AAATTCCTGAAGTCTAAGG A	148	1360
874903	Н/Д	Н/Д	45566	45585	ATGCACTGCTTGCCTGGAG A	40	1361
874927	Н/Д	Н/Д	46912	46931	GCAATGAAACTGTTCTATTA	61	1362
874951	Н/Д	Н/Д	49059	49078	TCCATCATTTAAAAATCCTC	37	1363
874975	Н/Д	Н/Д	51367	51386	AGTAATAAAAATTTAATGA C	70	1364
874999	Н/Д	Н/Д	54561	54580	GTTAGCATCAAGAACTTAA A	30	1365
875023	Н/Д	Н/Д	56886	56905	TCAAGTGCAGCAATAAAGA C	78	1366
875047	Н/Д	Н/Д	58785	58804	TTTTATGCTAGAGGTTTTTA	92	1367
875071	Н/Д	Н/Д	61109	61128	ACAATAAAATAAAAATAAA C	71	1368
875095	Н/Д	Н/Д	63285	63304	AGATAAAAGGCACTGCAAT T	147	1369
875119	Н/Д	Н/Д	65276	65295	GAAAAAAAAAATCTACAGT G	95	1370

044985

875143	Н/Д	Н/Д	68890	68909	CTGACAAGCAGGAAGAAAG A	83	1371
875167	Н/Д	Н/Д	71122	71141	CGTGTATAGCTGGGAGCGG T	84	1372
875191	Н/Д	Н/Д	72378	72397	AAAGAATATTAATTTCCAT	83	1373
875215	Н/Д	Н/Д	74178	74197	CCAGCAAATTTAAGCATGG A	82	1374
875239	Н/Д	Н/Д	76560	76579	CTCACTACAATAACAACAA C	98	1375
875263	Н/Д	Н/Д	78033	78052	GCTTGAAAGCTGAGGCAG T	98	1376
875287	Н/Д	Н/Д	80668	80687	GAAAATGAAGCTTGTTTTC	137	1377
875311	Н/Д	Н/Д	82443	82462	CAATGCCCCAGGGTTTATTC	80	1378
875335	Н/Д	Н/Д	84195	84214	CTTCCAAATTTAAATAGCT	133	1379
875359	Н/Д	Н/Д	85140	85159	TTTTAGCATAACTTAACTGA	133	1380
875383	Н/Д	Н/Д	87736	87755	CATGATAAAATATTTTTAAC	97	1381
875407	Н/Д	Н/Д	90262	90281	AATCATGTTATTCTCAAAAT	73	1382
875431	Н/Д	Н/Д	92462	92481	ACACCAGAGTCCAGTACAT C	80	1383
875455	Н/Д	Н/Д	95328	95347	ATTTTAAAAACCACTGATT	73	1384
875479	Н/Д	Н/Д	97386	97405	AACAAGCATGTGAAGATAA T	106	1385
875503	Н/Д	Н/Д	99111	99130	CTCCTGCCTCAGTCTTGCGA	96	1386
875527	Н/Д	Н/Д	101077	101096	AATGATTTAAAATAATTTTA	166	1387
875551	Н/Д	Н/Д	104161	104180	AACCGAATTCAGTAACACA T	59	1388
875575	Н/Д	Н/Д	108060	108079	CAGGAAGAATAAAAAATGA A	95	1389
875599	Н/Д	Н/Д	110294	110313	TGCAATTCCTGGACAAGTC A	69	1390
875623	Н/Д	Н/Д	112683	112702	CACAGTCACCAAAGCACTC A	142	1391
875647	Н/Д	Н/Д	115093	115112	GCCCAAGATCACATCTAAT T	85	1392
875671	Н/Д	Н/Д	117483	117502	ATAACTGTAGGTATATATA A	134	1393
875695	Н/Д	Н/Д	120698	120717	ACAGATAAATTGAACTTCA T	94	1394
875719	Н/Д	Н/Д	123938	123957	TACTAAAAGTAGTAACTTTA	82	1395

875743	Н/Д	Н/Д	127331	12735 0	AGGCTGAGGTAGAAAAGATA A	128	1396
875767	Н/Д	Н/Д	129897	12991 6	CTCCTTCTGGTAAACAAAA A	108	1397
875791	Н/Д	Н/Д	131573	13159 2	CACACTGGAAGAGACAAAC A	106	1398
875815	Н/Д	Н/Д	133419	13343 8	CCGTTAAGACAАCTAAAGA C	101	1399
875839	Н/Д	Н/Д	135123	13514 2	AGGTTTTTGACAAAAGCCCT	104	1400
875863	Н/Д	Н/Д	137991	13801 0	TCTCCATGAAGGAGCAACT A	92	1401
875887	Н/Д	Н/Д	139982	14000 1	AGACAAAAAAGGAACCAG GG	106	1402
875911	Н/Д	Н/Д	142611	14263 0	TTCTTCATATCCAGTTTAG	114	1403
875935	Н/Д	Н/Д	144712	14473 1	GACGGAGTTTCACAGTGTC	87	1404
875959	Н/Д	Н/Д	146275	14629 4	ACACCTTTCACCTGTAGCAG	45	1405
875983	Н/Д	Н/Д	148054	14807 3	AGCACTGGCCCTGCCTGCC A	115	1406

Таблица 20

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	41	32
874166	168	187	2158	2177	GAGGAGCTGCGGCCGCTGA G	110	1407
874190	368	387	2358	2377	GTCTGAGGCGGAGGGAGGC G	91	1408
874214	995	1014	48694	48713	CACTTGTACTTCACATTTGG	62	1409
874235	1535	1554	81695	81714	ATCATCATTTTCCAGGGCCA	71	1410
874259	1763	1782	83374	83393	ACCAGAATTCGGGTTGAAA T	60	1411
874283	2464	2483	91734	91753	CTAGGTGATGTTTCATTGGG	30	1412

044985

874307	2768	2787	113077	11309 6	CTTGTGCTCCGTGTTACTAA	37	1413
874330	3493	3512	136966	13698 5	CTTGTCTCCTTGTGTATGG	45	1414
874353	4196	4215	148947	14896 6	ATATATATTTTAAAAACAA A	123	1415
874377	4356	4375	149107	14912 6	TCCAGTTTCGGCAAGCAGA G	52	1416
874400	4525	4544	149276	14929 5	ACGGTAAGAATTTACTGAA A	90	1417
874424	4671	4690	149422	14944 1	ACTTTTTTATTTTTTAAAT	95	1418
874472	Н/Д	Н/Д	3567	3586	GAGGCCACATGGAGCCCCA C	97	1419
874496	Н/Д	Н/Д	3396	3415	TCCGGAGGAGCCCGTGCC T	70	1420
874520	Н/Д	Н/Д	6521	6540	TTCTTGACACTGGAAGTAAT	70	1421
874544	Н/Д	Н/Д	8253	8272	TTGAGATCCTCCTTTAAGTC	41	1422
874568	Н/Д	Н/Д	11322	11341	GCCAAAATCAAGGTTACAA A	36	1423
874592	Н/Д	Н/Д	14673	14692	ATAAAGAACTCTCCAGACC A	90	1424
874616	Н/Д	Н/Д	17714	17733	ATTCAAATTTAACTGAGTGT	85	1425
874640	Н/Д	Н/Д	20042	20061	GCATTGGCCTACTCCGTGA A	45	1426
874664	Н/Д	Н/Д	22447	22466	AACCAAGAGAAATAAAATC A	107	1427
874688	Н/Д	Н/Д	26863	26882	GCTAGTGACTCAAGTTCCTG	56	1428
874712	Н/Д	Н/Д	30034	30053	AGTTAATGGGAAACATGAT C	84	1429
874736	Н/Д	Н/Д	31851	31870	AGGGATAAAAAGCCTTGGTC A	72	1430
874760	Н/Д	Н/Д	32983	33002	TGAAAGAAGCCTTCTCAA C	93	1431
874784	Н/Д	Н/Д	36387	36406	ATTTTTGACAAGCTGACCGT	103	1432
874808	Н/Д	Н/Д	37739	37758	GATCTGTATTATAATTA CTA	79	1433
874832	Н/Д	Н/Д	40698	40717	CGCCTGACTCACGCCTGTA	99	1434
874856	Н/Д	Н/Д	42555	42574	ATCCAGAATGCAGTAAATG C	27	1435
874880	Н/Д	Н/Д	44286	44305	AAACAATGGACTTGAATTA A	68	1436

874904	Н/Д	Н/Д	45671	45690	ATTTCCAAACTTAAAATATA	76	1437
874928	Н/Д	Н/Д	46982	47001	GATGGAAGACAAATCAATG G	71	1438
874952	Н/Д	Н/Д	49152	49171	AGCTCATCAAGGTACCAGT T	20	1439
874976	Н/Д	Н/Д	51385	51404	GAAATGAAGATCTAATAAA G	127	1440
875000	Н/Д	Н/Д	54588	54607	CTTTTAAACTTTATTGAAAT	85	1441
875024	Н/Д	Н/Д	56983	57002	TGAAGGAAAAGAAGCCCAG G	83	1442
875048	Н/Д	Н/Д	59243	59262	ATTTTTAGTAGAGCCATGTC	65	1443
875072	Н/Д	Н/Д	61124	61143	AATTTCTTTAAAAATACAAT	91	1444
875096	Н/Д	Н/Д	63309	63328	TAGTTTGACTAAGCCCATTA	53	1445
875120	Н/Д	Н/Д	65378	65397	ACCACACTTATTTCTATTG	48	1446
875144	Н/Д	Н/Д	68973	68992	TCCAAGGTCATCAATGCCCT	106	1447
875168	Н/Д	Н/Д	71142	71161	CTGGAGTGGCATTAAAAAT A	85	1448
875192	Н/Д	Н/Д	72380	72399	TCAAAGAATATTAATTTTCC	64	1449
875216	Н/Д	Н/Д	74198	74217	GCCAAAATAAGAAATCTGA G	55	1450
875240	Н/Д	Н/Д	76565	76584	ATACACTCACTACAATAAC A	81	1451
875264	Н/Д	Н/Д	78448	78467	TTGCAGTGTGACAGAGCAA G	80	1452
875288	Н/Д	Н/Д	80812	80831	ATCAAAGACAAATGCACTA A	103	1453
875312	Н/Д	Н/Д	82491	82510	TTGAACTATTTCAAGTCACT	79	1454
875336	Н/Д	Н/Д	84211	84230	CTCTATTTTCATCTAACTTT	52	1455
875360	Н/Д	Н/Д	85184	85203	GTACATTTTAACCCTTTGAG	24	1456
875384	Н/Д	Н/Д	87737	87756	ACATGATAAAATATTTTAA	144	1457
875408	Н/Д	Н/Д	90294	90313	CTCCAAAACATGCTTATAC	60	1458
875432	Н/Д	Н/Д	92496	92515	TGTGTACAAAGTATAAATCT	72	1459
875456	Н/Д	Н/Д	95417	95436	CGACTGCTAAACTGGGCAC G	70	1460
875480	Н/Д	Н/Д	97390	97409	TTCCAACAAGCATGTGAAG A	116	1461
875504	Н/Д	Н/Д	99262	99281	TCCTCTCTGCACTATACTAA	90	1462
875528	Н/Д	Н/Д	101138	101157	AATTTAGAAAGAACGAATA A	92	1463
875552	Н/Д	Н/Д	104251	104270	TACAAAACCAAAGGACACA T	102	1464

044985

875576	Н/Д	Н/Д	108123	10814 2	AGAAAAATACAGAATATTG T	100	1465
875600	Н/Д	Н/Д	110667	11068 6	GGCACTATGGTCTGTAATCC	73	1466
875624	Н/Д	Н/Д	112840	11285 9	ATATCTTAAATAACTTTAGT	89	1467
875648	Н/Д	Н/Д	115157	11517 6	ATAAACCTGACAGCCTAGC T	85	1468
875672	Н/Д	Н/Д	117704	11772 3	GGCTAAGATTTCTATTTTTT	62	1469
875696	Н/Д	Н/Д	120718	12073 7	AGCAACAAAAGAAAAAAC AA	86	1470
875720	Н/Д	Н/Д	124032	12405 1	GGCTCTTCAAAAAAACCG C	96	1471
875744	Н/Д	Н/Д	127393	12741 2	CTGGGTGTGATGGCTCATCC	106	1472
875768	Н/Д	Н/Д	129900	12991 9	CACCTCCTCTGGTAAACAA	87	1473
875792	Н/Д	Н/Д	131617	13163 6	TAGATAGAGTATGTTTTCAG	52	1474
875816	Н/Д	Н/Д	133430	13344 9	ATATTCAGTCCCGTTAAGA	68	1475
875840	Н/Д	Н/Д	136211	13623 0	GGTAAAAGCATCACCATAA A	43	1476
875864	Н/Д	Н/Д	137994	13801 3	CTTCTCCATGAAGGAGCA A	157	1477
875888	Н/Д	Н/Д	140040	14005 9	AAGCAGGGTAGGAAGAAA AT	106	1478
875912	Н/Д	Н/Д	142660	14267 9	TCTAGGATCACCTGTGCATC	60	1479
875936	Н/Д	Н/Д	144926	14494 5	TCAACATGTATCTTAAATGT	79	1480
875960	Н/Д	Н/Д	146301	14632 0	AGACAGCAACCACTGAGAT G	93	1481
875984	Н/Д	Н/Д	148158	14817 7	CTCGGCTCCCGAAGCCTC A	79	1482

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCTTGC	34	32
874167	173	192	2163	2182	ACTCCGAGGAGCTGCGGCC G	100	1483
874191	373	392	2363	2382	AAACAGTCTGAGGCGGAGG G	83	1484
874215	1077	1096	49251	49270	TTTTCTCATGTGCGGCATCA	49	1485
874236	1536	1555	81696	81715	TATCATCATTTCCAGGGCC	60	1486
874260	1764	1783	83375	83394	AACCAGAATTCGGGTGAA A	58	1487
874284	2465	2484	91735	91754	GCTAGGTGATGTTTCATTGG	50	1488
874308	2806	2825	113115	113134	GAAGTCTGAACCCCTGGG A	104	1489
874331	3940	3959	147855	147874	ATTGGCGCATGGGCAGTTG G	62	1490
874354	4201	4220	148952	148971	TCAACATATATATTTTAAAA	104	1491
874378	4361	4380	149112	149131	ТААСТТССАГТТТССААААА	47	1492
874401	4530	4549	149281	149300	GTTTGACGGTAAGAATTTAC	86	1493
874425	4679	4698	149430	149449	TTTTTAAACTTTTTTATT	87	1494
874473	Н/Д	Н/Д	3572	3591	TGCCGGAGGCCACATGGAG C	93	1495
874497	Н/Д	Н/Д	3410	3429	CAGACCCTGATGATTCCGG A	56	1496
874521	Н/Д	Н/Д	6751	6770	AACCAAGTACCCTCATTA T	110	1497
874545	Н/Д	Н/Д	8481	8500	CCGCACTCATTGCAACCTCC	100	1498
874569	Н/Д	Н/Д	11435	11454	CAAAATAAATAAATAACCA A	90	1499
874593	Н/Д	Н/Д	14692	14711	AAAAGTTCTCAAAGAGGCC A	72	1500
874617	Н/Д	Н/Д	17725	17744	GTTTCATCAAAAATTCAAATT	140	1501
874641	Н/Д	Н/Д	20069	20088	ATGAACTCCTGCTGCCTGG G	55	1502

044985

874665	Н/Д	Н/Д	22469	22488	CAATCTCATTCTATGCATT	53	1503
874689	Н/Д	Н/Д	27130	27149	CCTGGGTTTAAAGTGACCCTC	88	1504
874713	Н/Д	Н/Д	30201	30220	TTAGTTTCATGGAAAATTTG	78	1505
874737	Н/Д	Н/Д	31871	31890	CCTTGAGTCCCTCTAGAGA A	81	1506
874761	Н/Д	Н/Д	32994	33013	ATGTCACCTCCTGAAAGAA G	54	1507
874785	Н/Д	Н/Д	36430	36449	TCATTTTATTCTGCTTTGCT	34	1508
874809	Н/Д	Н/Д	37849	37868	AATAATACTTAATCCTACTC	87	1509
874833	Н/Д	Н/Д	40743	40762	AGAAAACCATAATTAATGC A	99	1510
874857	Н/Д	Н/Д	42595	42614	GAATATATTAAGTATACC A	50	1511
874881	Н/Д	Н/Д	44316	44335	ACTTTCCTCACTTTCTCT	95	1512
874905	Н/Д	Н/Д	45694	45713	ACAGGCTAAATAAGCTGAA A	93	1513
874929	Н/Д	Н/Д	47002	47021	GGAAGGACACAAACCGTAA G	62	1514
874953	Н/Д	Н/Д	49157	49176	TCTTTAGCTCATCAAGGTAC	75	1515
874977	Н/Д	Н/Д	51885	51904	GTTTTGAAATAAGATACCTG	78	1516
875001	Н/Д	Н/Д	54602	54621	ATGCATGAATATAACTTTTA	68	1517
875025	Н/Д	Н/Д	57059	57078	AGCTGGCAGTGTGTGTCAT G	79	1518
875049	Н/Д	Н/Д	59277	59296	CAGGTGCCCCTCACCTCGC C	87	1519
875073	Н/Д	Н/Д	61226	61245	TGTTTTGCAACTCCCTCAGT	93	1520
875097	Н/Д	Н/Д	63380	63399	GTGAGAGGTACAAATTGGA T	58	1521
875121	Н/Д	Н/Д	65409	65428	ACAATATTTGCCTTGGTGGA	74	1522
875145	Н/Д	Н/Д	68996	69015	ATAAAGATGTAAATTTCTCT	96	1523
875169	Н/Д	Н/Д	71146	71165	TAGACTGGAGTGGCATTAA A	103	1524
875193	Н/Д	Н/Д	72393	72412	CCAATGCCATAAGTCAAAG A	130	1525
875217	Н/Д	Н/Д	74384	74403	CTCTGCTGAGGAATATAAG C	129	1526
875241	Н/Д	Н/Д	76650	76669	CCCCTACAAGTAAAATGAC A	122	1527
875265	Н/Д	Н/Д	78696	78715	GGCAATAAGAATATGAACA G	66	1528
875289	Н/Д	Н/Д	80842	80861	ATTTATTCATCATAAATTAA	103	1529

044985

875313	Н/Д	Н/Д	82494	82513	CAGTTGAACTATTTTCAGTGC	54	1530
875337	Н/Д	Н/Д	84223	84242	AAACTTAGTGTCTCTATTT	88	1531
875361	Н/Д	Н/Д	85272	85291	ATGATATGAAGGAAAGTAT A	84	1532
875385	Н/Д	Н/Д	87771	87790	TTTGTAAGAAAATATGTTAC	85	1533
875409	Н/Д	Н/Д	90317	90336	CTATAATGCTATTCTGAGTG	54	1534
875433	Н/Д	Н/Д	92571	92590	AAGGAGAGATGTTAAGTAA A	73	1535
875457	Н/Д	Н/Д	95441	95460	GAAGGGCTGGAGGCCAAATG T	83	1536
875481	Н/Д	Н/Д	97406	97425	TTGTAGTCAACAGACTTCC	89	1537
875505	Н/Д	Н/Д	99283	99302	AATATAGCACTCTGCTGTAT	109	1538
			99341	99360			
875529	Н/Д	Н/Д	101178	10119 7	GGAGAAGAAGGGAATGA GG	87	1539
875553	Н/Д	Н/Д	104262	10428 1	CTATTACCCTATACAAAACC	82	1540
875577	Н/Д	Н/Д	108143	10816 2	CTCACTGGTAACAAGTACA C	66	1541
875601	Н/Д	Н/Д	110953	11097 2	AAGGAAAAAGACACCAAA AA	135	1542
875625	Н/Д	Н/Д	112860	11287 9	AAGGAAACAATTATACTTA A	83	1543
875649	Н/Д	Н/Д	115236	11525 5	AGATTATCCTAACTATGTTT	90	1544
875673	Н/Д	Н/Д	117770	11778 9	TTTCAATTGATCCTCCCACC	133	1545
875697	Н/Д	Н/Д	120786	12080 5	TTCATAGGAGTAAATCTCTG	53	1546
875721	Н/Д	Н/Д	124051	12407 0	CATTAAAATTAACAATACT G	128	1547
875745	Н/Д	Н/Д	127761	12778 0	GTGGGAAAAAATACAAGA C	72	1548
875769	Н/Д	Н/Д	129981	13000 0	GTTACATATTATTTATCTA	91	1549
875793	Н/Д	Н/Д	131634	13165 3	AAAGGTCAGGTTATTCTTAG	46	1550
875817	Н/Д	Н/Д	133534	13355 3	CATAATGAACTTTAACCTA	65	1551
875841	Н/Д	Н/Д	136265	13628 4	TCTTCCTAATGGCTCTAGTT	60	1552

875865	Н/Д	Н/Д	138252	13827 1	GGAАСТСТТGTGССТССТС	87	1553
875889	Н/Д	Н/Д	140074	14009 3	ТТССТТGATAGGССAGTTAA	72	1554
875913	Н/Д	Н/Д	142681	14270 0	AGGGCAAGGCAAAGAGCCAG G	165	1555
875937	Н/Д	Н/Д	144941	14496 0	ССААТСАССТТАТТАСАС	60	1556
875961	Н/Д	Н/Д	146302	14632 1	СAGACAGCAАССАСТGAGA Т	71	1557
875985	Н/Д	Н/Д	148184	14820 3	СТGTATACCATCAGAAСАС А	81	1558

Таблица 22

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	33	32
874168	178	197	2168	2187	GCGGGACTCCGAGGAGCTG C	163	1559
874192	378	397	2368	2387	TACCААААСAGTCTGAGGC G	74	1560
874216	1079	1098	49253	49272	ACTTTTCTCATGTGCGGCAT	31	1561
874237	1537	1556	81697	81716	CTATCATCATTTTCCAGGGC	42	1562
874261	1766	1785	83377	83396	TGAACCAGAATTCGGGTTG A	73	1563
874285	2466	2485	91736	91755	AGCTAGGTGATGTTTCATTG	62	1564
874309	2808	2827	113117	113136	TGGAAGTCTGAACCCCTTG G	68	1565
874332	3942	3961	147857	147876	TCATTGGCGCATGGGCAGTT	79	1566
874355	4206	4225	148957	148976	AGAAATCAACATATATATTT	67	1567
874379	4372	4391	149123	149142	TAAAAAATAAATAACTTCC A	106	1568
874402	4535	4554	149286	149305	CGTCAGTTTGACGGTAAGA A	81	1569

044985

874426	4684	4703	Н/Д	Н/Д	TTCAGTTTTTAAACTTTTT	79	1570
874474	Н/Д	Н/Д	3606	3625	CCTTCCCTTCCCCAGGTGGG	101	1571
874498	Н/Д	Н/Д	3852	3871	CTCCTAGCATTTCCGAAATT	88	1572
874522	Н/Д	Н/Д	6805	6824	TTCTCAGGAATTCATTCC	89	1573
874546	Н/Д	Н/Д	8491	8510	ACTGCAACCTCCGACTCAT	97	1574
874570	Н/Д	Н/Д	11884	11903	AAAAATTTTGCTGGGCATA G	70	1575
874594	Н/Д	Н/Д	14775	14794	ATCTGCCTCTGAAAACATTG	51	1576
874618	Н/Д	Н/Д	17808	17827	GATGCTCAGTTAAATTTCAA	90	1577
874642	Н/Д	Н/Д	20074	20093	ACTTCATGAACTCTGCTGC	73	1578
874666	Н/Д	Н/Д	22506	22525	GTACCCTGGAAAAATAAAC A	88	1579
874690	Н/Д	Н/Д	27138	27157	CTCCAATTCCTGGGTTAAG	89	1580
874714	Н/Д	Н/Д	30240	30259	ACAAAGTTAAGTTCTACAG G	62	1581
874738	Н/Д	Н/Д	31884	31903	CAGTGCCTTTACCCCTTGAG	22	1582
874762	Н/Д	Н/Д	33100	33119	CATAAGGGTACCACATACC T	66	1583
874786	Н/Д	Н/Д	36460	36479	GTGTACATGTGATGGCAAT A	63	1584
874810	Н/Д	Н/Д	37868	37887	TCCAAGGCATTTTTTAAATA	77	1585
874834	Н/Д	Н/Д	40754	40773	TTAAGAACGAAAGAAAACC A	121	1586
874858	Н/Д	Н/Д	42680	42699	CACCTTCTGCTTCTGATGTG	51	1587
874882	Н/Д	Н/Д	44355	44374	CATTCTGAGGCCAGTCCTA G	78	1588
874906	Н/Д	Н/Д	45805	45824	CTACTAATTTCCCAATAA	111	1589
874930	Н/Д	Н/Д	47049	47068	TTGACTAAACATGACATAA A	118	1590
874954	Н/Д	Н/Д	49184	49203	CTTTACAAAATAAAATTTGT	81	1591
874978	Н/Д	Н/Д	51901	51920	CACTAAACCACTGTAAGTTT	81	1592
875002	Н/Д	Н/Д	54673	54692	GAGACCAAAGGAACTTAT T	121	1593
875026	Н/Д	Н/Д	57092	57111	TACACACATGATAGGAGGG A	43	1594
875050	Н/Д	Н/Д	59367	59386	AGTGCAGCACCACCATCTC G	90	1595
875074	Н/Д	Н/Д	61380	61399	GATAGTAAGTATATTAGCA T	91	1596
875098	Н/Д	Н/Д	63430	63449	TTTAAGTAATAAAAAGCAG T	81	1597

044985

875122	Н/Д	Н/Д	65449	65468	AAATGAGAAATCTGGAAGA C	76	1598
875146	Н/Д	Н/Д	69021	69040	AAATTTCACTTGAAGGTTAG	70	1599
875170	Н/Д	Н/Д	71153	71172	TCCAACATAGACTGGAGTG G	86	1600
875194	Н/Д	Н/Д	72435	72454	TCTAATCTACAGGCAACTGT	101	1601
875218	Н/Д	Н/Д	74386	74405	GGCTCTGCTGAGGAATATA A	145	1602
875242	Н/Д	Н/Д	76793	76812	CTTATTTGGCTGGGTGTAA	70	1603
875266	Н/Д	Н/Д	79338	79357	AACTACTATTAAGAGTTCTG	66	1604
875290	Н/Д	Н/Д	80898	80917	TTGGTAATAAGAGAAAAAT T	97	1605
875314	Н/Д	Н/Д	82601	82620	AACTTGCTCCATGTTTCCTC	51	1606
875338	Н/Д	Н/Д	84232	84251	TGAAATTGGAAACTTAGTG T	62	1607
875362	Н/Д	Н/Д	85722	85741	GATAAACCCCTTTTTAACA	106	1608
875386	Н/Д	Н/Д	87885	87904	TTATTATTTCCCTTTATTTT	138	1609
875410	Н/Д	Н/Д	90318	90337	TCTATAATGCTATTCTGAGT	60	1610
875434	Н/Д	Н/Д	92599	92618	TAACATGCAAAAAGAATGAA A	83	1611
875458	Н/Д	Н/Д	95478	95497	GATTAACGGTTGCTTAGGGT	10	1612
875482	Н/Д	Н/Д	97440	97459	AGGACAATTCAGAGTCCAG T	75	1613
875506	Н/Д	Н/Д	99284	99303	GAATATAGCACTCTGCTGTA	58	1614
			99342	99361			
875530	Н/Д	Н/Д	101219	10123 8	GAGATAGCAGAATGGTTAC C	112	1615
875554	Н/Д	Н/Д	104868	10488 7	AAAAAAGTGGAAAACTTC A	88	1616
875578	Н/Д	Н/Д	108258	10827 7	AGGCTGGTAACAGAGCATG A	81	1617
875602	Н/Д	Н/Д	110997	11101 6	AAAATTAGGTAAGCGATCA C	72	1618
875626	Н/Д	Н/Д	112866	11288 5	TAAATAAAGGAAACAATTA T	111	1619
875650	Н/Д	Н/Д	115247	11526 6	GTGTTCAGTATAGATTATCC	28	1620
875674	Н/Д	Н/Д	117793	11781 2	TCCCTGCAGCCTGGACCTTC	87	1621
875698	Н/Д	Н/Д	120810	12082 9	AAATCATAGGAGTTTTATA G	102	1622

875722	Н/Д	Н/Д	124664	12468 3	CAAAGATCAATACAACAAA A	91	1623
875746	Н/Д	Н/Д	127802	12782 1	TTAAATATCAACACAGGGA T	73	1624
875770	Н/Д	Н/Д	129995	13001 4	ATTTGGGAGAGCTAGTTAC A	67	1625
875794	Н/Д	Н/Д	131763	13178 2	TAGTTAAAGCAGGAAAGAG A	108	1626
875818	Н/Д	Н/Д	133541	13356 0	AAACAATCATAATGAACTT T	112	1627
875842	Н/Д	Н/Д	136401	13642 0	AAAATGTTAAAAGGCAGTT G	69	1628
875866	Н/Д	Н/Д	138269	13828 8	CCACCTCCAGGGTTCATGG A	83	1629
875890	Н/Д	Н/Д	140774	14079 3	TAATCTATAGCTAATTTGCA A	80	1630
875914	Н/Д	Н/Д	142798	14281 7	TTAGGCTAGGCACATGGAG C	33	1631
875938	Н/Д	Н/Д	144978	14499 7	ATTTGATTTTTCATTACTGC A	57	1632
875962	Н/Д	Н/Д	146349	14636 8	CAATCCCCTGGGCCCTGGA G	127	1633
875986	Н/Д	Н/Д	148191	14821 0	ССАААТССТГТАТССАТСА A	61	1634

Таблица 23

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	37	32
874169	183	202	2173	2192	CCACCGCGGGACTCCGAGG A	151	1635
874193	383	402	2373	2392	GTTGCTACCAAAACAGTCT G	94	1636
874217	1080	1099	49254	49273	TACTTTTCTCATGTGCGGCA	24	1637
874238	1539	1558	81699	81718	TCSTATCATTTTTCCAGG	36	1638

874262	1767	1786	83378	83397	CTGAACCAGAATTCGGGTT G	100	1639
874286	2468	2487	91738	91757	GAAGCTAGGTGATGTTTCAT	89	1640
874310	2809	2828	113118	113137	CTGGAAGTCTGAACCCCTT G	70	1641
874333	3943	3962	147858	147877	ATCATTGGCGCATGGGCAG T	65	1642
874356	4211	4230	148962	148981	TTACAAGAAATCAACATAT A	110	1643
874380	4377	4396	149128	149147	GTTATTAATAAATAAATAA C	110	1644
874403	4540	4559	149291	149310	TAATCCGTCAGTTTGACGGT	80	1645
874427	4689	4708	Н/Д	Н/Д	TTTTTTTCAGTTTTTAAAC	91	1646
874475	Н/Д	Н/Д	3611	3630	CCACCCCTTCCCTTCCCAG	103	1647
874499	Н/Д	Н/Д	3916	3935	CGCTAGTAAACACCCGCCT T	69	1648
874523	Н/Д	Н/Д	7056	7075	CCTGTATCCCAAGCAATTCT	51	1649
874547	Н/Д	Н/Д	8814	8833	TTACATCTCCGTTGAAGTTG	28	1650
874571	Н/Д	Н/Д	11970	11989	ATGAGAATCATTGAAACGC A	36	1651
874595	Н/Д	Н/Д	14959	14978	TTTCTGTTTTTCAGTAGAGA	70	1652
874619	Н/Д	Н/Д	17836	17855	TAGACTGGAGTTGCCAGAT A	87	1653
874643	Н/Д	Н/Д	20097	20116	CGTCTGGTCCCTGTTCAACA	36	1654
874667	Н/Д	Н/Д	23044	23063	ATCACCGAAAAAATTTCTC A	111	1655
874691	Н/Д	Н/Д	27274	27293	CTAAATCCCTGAATCCGT	74	1656
874715	Н/Д	Н/Д	30281	30300	ATAGTAAGCTACTACTGAA T	82	1657
874739	Н/Д	Н/Д	32055	32074	TACAGTTCAGTACTTGGG	54	1658
874763	Н/Д	Н/Д	33174	33193	TATAATCAAAATATTTCAAT	84	1659
874787	Н/Д	Н/Д	36472	36491	CGTATTTTACTAGTGTACAT	67	1660
874811	Н/Д	Н/Д	37919	37938	TTAATTGGAGACTATAAGT G	110	1661
874835	Н/Д	Н/Д	40848	40867	ACCCACTGGAAAAAGAAGT A	126	1662
874859	Н/Д	Н/Д	42797	42816	TAAATCAAACAAGAATGGT A	88	1663
874883	Н/Д	Н/Д	44372	44391	TAGAAGAGTACTCTTAACA T	103	1664

044985

874907	Н/Д	Н/Д	45893	45912	TTAAACAGTCAAGTTATCTA	70	1665
874931	Н/Д	Н/Д	47058	47077	AATGGTGTTTTGGACTAAACA	75	1666
874955	Н/Д	Н/Д	49371	49390	CACCTCTTTTGCATAACTG	50	1667
874979	Н/Д	Н/Д	51931	51950	ATACTACGCACTGGACGCA A	97	1668
875003	Н/Д	Н/Д	54952	54971	ATCAAGTAAAAACAAGCA G	82	1669
875027	Н/Д	Н/Д	57111	57130	CATGGTATAAGGGCAATGA T	102	1670
875051	Н/Д	Н/Д	59425	59444	CATGTCCTATGCTTATTTT	105	1671
875075	Н/Д	Н/Д	61670	61689	AATCCAATTCACAGCTG	57	1672
875099	Н/Д	Н/Д	63477	63496	AGTGAGATAAAATAGAAAA A	98	1673
875123	Н/Д	Н/Д	65509	65528	GATGATCTAATAAAAGCAA T	81	1674
875147	Н/Д	Н/Д	69082	69101	ATAAATACTGCTAATACTAC	94	1675
875171	Н/Д	Н/Д	71209	71228	CTGATCTAGGCCTCAAGA A	109	1676
875195	Н/Д	Н/Д	72501	72520	TGTTGGTAGTAAATAGTAC A	104	1677
875219	Н/Д	Н/Д	74397	74416	TCTGCTGATCTGGCTCTGCT	125	1678
875243	Н/Д	Н/Д	76838	76857	CTCTAGGTGAAGTCAACAA T	72	1679
875267	Н/Д	Н/Д	79378	79397	AGTAAAAAGTAAATGTCTT C	92	1680
875291	Н/Д	Н/Д	81016	81035	ACAGCGAGATTCCTCTCA A	75	1681
875315	Н/Д	Н/Д	82626	82645	AACGGAGTCACTGTTTTCC	45	1682
875339	Н/Д	Н/Д	84273	84292	TTGGAGAGGAATTCTGGA G	120	1683
875363	Н/Д	Н/Д	85730	85749	CAGGCAGAGATAAACCCCC T	70	1684
875387	Н/Д	Н/Д	88403	88422	ATTTTAAACATATACATACT	102	1685
875411	Н/Д	Н/Д	90320	90339	AATCTATAATGCTATTCTGA	78	1686
875435	Н/Д	Н/Д	92716	92735	CCTTAATTCAGCTACTTTT	63	1687
875459	Н/Д	Н/Д	95503	95522	AGCCCATCCATAGAGACAG A	130	1688
875483	Н/Д	Н/Д	97464	97483	GGATAAGACATAGAGATTC A	82	1689
875507	Н/Д	Н/Д	99309	99328	TTCTAATGCTATATTGCTAT	129	1690

044985

875531	Н/Д	Н/Д	101479	10149 8	TACGGCACTATATACACAA C	60	1691
875555	Н/Д	Н/Д	104920	10493 9	TACAGTAAAAGCAACAATA A	123	1692
875579	Н/Д	Н/Д	108451	10847 0	TCACCCTGAGGTCAGGAGC T	131	1693
875603	Н/Д	Н/Д	111034	11105 3	CAACTATCCACACAAGAAA G	95	1694
875627	Н/Д	Н/Д	112878	11289 7	CTTGGCTGTAACATAATAA A	81	1695
875651	Н/Д	Н/Д	115321	11534 0	TTATTTATAATACCTAAAAC	91	1696
875675	Н/Д	Н/Д	117891	11791 0	CTCCCTAATTTTAATGCAGA	75	1697
875699	Н/Д	Н/Д	120877	12089 6	CTCATCTCATACACAAAAA T	158	1698
875723	Н/Д	Н/Д	124851	12487 0	TATTTCTCCCAGAACTGATA	94	1699
875747	Н/Д	Н/Д	127963	12798 2	CTCACTGACTACTCCTATCA	90	1700
875771	Н/Д	Н/Д	130056	13007 5	AAGAACTGATTATATAATT A	82	1701
875795	Н/Д	Н/Д	131935	13195 4	AAGTAGTGAAGCAAAATGT T	68	1702
875819	Н/Д	Н/Д	133588	13360 7	ATGTTCTTCCACTTGTTAA	68	1703
875843	Н/Д	Н/Д	136489	13650 8	ACATGAATATTATTTCTTAT	116	1704
875867	Н/Д	Н/Д	138357	13837 6	CCTTATTTTATTTTTTATT	138	1705
875891	Н/Д	Н/Д	140799	14081 8	ATTTAAAGACTATAATACG G	77	1706
875915	Н/Д	Н/Д	142869	14288 8	GGTAGGCAAGGCTGCCGAG T	83	1707
875939	Н/Д	Н/Д	145137	14515 6	TACTGCCCCAGGGAAGTGA T	81	1708
875963	Н/Д	Н/Д	146696	14671 5	AAAGCAAATCAACTGCAGT G	72	1709
875987	Н/Д	Н/Д	148256	14827 5	GAAGCCAAGTGCCTA G	77	1710

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	31	32
708439	3944	3963	147859	147878	CATCATTGGCGCATGGGCA G	99	1711
874170	188	207	2178	2197	GGTGGCCACCGCGGACTC C	87	1712
874194	397	416	2387	2406	CCGCCGCCGTTGCCGTTGCT	83	1713
874218	1081	1100	49255	49274	GTACTTTTCTCATGTGCGGC	42	1714
874239	1540	1559	81700	81719	CTCCTATCATCATTTCCAG	65	1715
874263	1768	1787	83379	83398	TCTGAACCAGAATTCGGGTT	92	1716
874287	2662	2681	112971	112990	GCACTTGGTTCAATTTTGTC	53	1717
874311	2810	2829	113119	113138	GCTGGAAGTCTGAACCCCT T	47	1718
874357	4216	4235	148967	148986	GGATGTTACAAGAAATCAA C	43	1719
874381	4382	4401	149133	149152	CAAGGGTTATTAATAATA A	85	1720
874404	4545	4564	149296	149315	AATAATAATCCGTCAGTTTG	117	1721
874476	Н/Д	Н/Д	3616	3635	ACTCCCCACCCCTTCCCTTC	84	1722
874500	Н/Д	Н/Д	3958	3977	CCCCAGCCCCTACTACAA C	96	1723
874524	Н/Д	Н/Д	7091	7110	ATCACTAAAAGAAAAATAT T	87	1724
874548	Н/Д	Н/Д	8823	8842	ATAAACTGTTTACATCTCCG	29	1725
874572	Н/Д	Н/Д	12217	12236	AAGGCCATCCTGGGCAACA G	79	1726
874596	Н/Д	Н/Д	15407	15426	GAGTCTCACTCTGCTGTG	64	1727
874620	Н/Д	Н/Д	17861	17880	AAAACAGTGAACCATGATT C	56	1728
874644	Н/Д	Н/Д	20157	20176	TGCTCCCCAATGTCCACCG	90	1729
874668	Н/Д	Н/Д	23193	23212	TTATGTTACATCTGCCAACA	60	1730
874692	Н/Д	Н/Д	27712	27731	TTTTCTGAAATGTTTATAT	126	1731

044985

874716	Н/Д	Н/Д	30303	30322	AATCTTTTATTCTTGTAAT	54	1732
874740	Н/Д	Н/Д	32095	32114	AGAAAGTTTTAAAAATTAG G	82	1733
874764	Н/Д	Н/Д	33231	33250	TGTCCTTCAGTAGTTTCTAA	38	1734
874788	Н/Д	Н/Д	36528	36547	TTTAAGTAATGCTTTATATT	126	1735
874812	Н/Д	Н/Д	37937	37956	TGTTTAAGTAAAATGTTTTT	119	1736
874836	Н/Д	Н/Д	40941	40960	TGAGGTATCCAGAGTTACT A	45	1737
874860	Н/Д	Н/Д	42836	42855	AAATAATAATAATACAGAA G	90	1738
874884	Н/Д	Н/Д	44389	44408	CACGACTGGTCGATCCCTA G	51	1739
874908	Н/Д	Н/Д	45927	45946	TCATTAATAAAAAACACATAT A	99	1740
874932	Н/Д	Н/Д	47502	47521	СТААТААСТТАСАААСТ G	102	1741
874956	Н/Д	Н/Д	49373	49392	CCCACCTCTTTTGCATAAC	85	1742
874980	Н/Д	Н/Д	52015	52034	TATAGAAGAGGGCAATTC T	86	1743
875004	Н/Д	Н/Д	54998	55017	GAAGGAAAAAATAGAGG AG	89	1744
875028	Н/Д	Н/Д	57198	57217	AATAATAAAGACAGTATCA C	86	1745
875052	Н/Д	Н/Д	59519	59538	AATAATTCCATTCAAAGTAT	81	1746
875076	Н/Д	Н/Д	61682	61701	TAAAAATGAAATTAATTCCA A	117	1747
875100	Н/Д	Н/Д	63482	63501	GATAAAGTGAGATAAAATA G	103	1748
875124	Н/Д	Н/Д	66333	66352	TAAATCCAGGAGTAAAAGA A	81	1749
875148	Н/Д	Н/Д	69107	69126	ACTGAGTTCTATAGGTGCTT	31	1750
875172	Н/Д	Н/Д	71274	71293	CAAAGTTCTAAGGAACAAA A	113	1751
875196	Н/Д	Н/Д	72792	72811	GCAAGATCTGGGTATCCATT	40	1752
875220	Н/Д	Н/Д	74536	74555	CTCTAGTTGGGAGTTAGACT	109	1753
875244	Н/Д	Н/Д	76866	76885	GGCTTAAAATGCCTACTTC	90	1754
875268	Н/Д	Н/Д	79384	79403	ACATCCAGTAAAAAGTAAA T	78	1755
875292	Н/Д	Н/Д	81142	81161	ATGGGCATGGTAGCACGCG C	80	1756

044985

875316	Н/Д	Н/Д	82640	82659	CAATTAGCTGCACAAACGG A	104	1757
875340	Н/Д	Н/Д	84332	84351	CAGTGAGCAAAGAAATTC A	118	1758
875364	Н/Д	Н/Д	85737	85756	TAATTATCAGGCAGAGATA A	79	1759
875388	Н/Д	Н/Д	88525	88544	ACACTTACTCACTGCGAA A	41	1760
875412	Н/Д	Н/Д	90352	90371	AACTGCCATTTTCCAATTA	49	1761
875436	Н/Д	Н/Д	92751	92770	TGAGGAAAGGCTACCTTTG C	87	1762
875460	Н/Д	Н/Д	95519	95538	GAATTTGCCCAAATAAGC C	85	1763
875484	Н/Д	Н/Д	97532	97551	GCTAACTGAAAAAGTACAG C	89	1764
875508	Н/Д	Н/Д	99312	99331	TTGTTCTAATGCTATATTGC	36	1765
875532	Н/Д	Н/Д	101681	10170 0	GCTGGTAACGATGTGGATA A	52	1766
875556	Н/Д	Н/Д	105449	10546 8	AGTTAAAATCATATCAACT A	94	1767
875580	Н/Д	Н/Д	108631	10865 0	AAAGTGAAAAAATTC AATT G	117	1768
875604	Н/Д	Н/Д	111039	11105 8	TTGAACA ACTATCCACACA A	119	1769
875628	Н/Д	Н/Д	113298	11331 7	TAAGGGCAATGTATAAAGT A	82	1770
875652	Н/Д	Н/Д	115440	11545 9	GTTACAGTACCCTGTGAAG A	75	1771
875676	Н/Д	Н/Д	118364	11838 3	AAAATGAAA ACTTTATGTC A	87	1772
875700	Н/Д	Н/Д	120891	12091 0	CCTGGACCACTACTCTCATC	77	1773
875724	Н/Д	Н/Д	124961	12498 0	AGCAGGCACAAA ACTGATA C	58	1774
875748	Н/Д	Н/Д	128029	12804 8	ACACACCAAAAAAATTAAG G	97	1775
875772	Н/Д	Н/Д	130077	13009 6	AGAACTTGTT CATAAAATCC	57	1776
875796	Н/Д	Н/Д	131945	13196 4	CCCTCAGATCAAGTAGTGA A	69	1777

875820	Н/Д	Н/Д	133661	133680	GCAATGGAAATTTTAGCTTA	39	1778
875844	Н/Д	Н/Д	136534	136553	ATCTAGTAATGGATCCAAA A	80	1779
875868	Н/Д	Н/Д	138482	138501	AATCCTTAATATCCTCTAGA	48	1780
875892	Н/Д	Н/Д	140856	140875	TGAAATATTTTACTATGCA	57	1781
875916	Н/Д	Н/Д	142990	143009	ATTCCAAAATAGTTCCTCCAC	79	1782
875940	Н/Д	Н/Д	145153	145172	TAAAGTCAAAAAAGACTAC T	115	1783
875964	Н/Д	Н/Д	146768	146787	CTCTTATGAAGCTGACTCCA	82	1784
875988	Н/Д	Н/Д	148406	148425	TACACTCAAAGCCAGTCCA T	87	1785

Таблица 25

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCTTGC	27	32
874171	193	212	2183	2202	GACTCGGTGGCCACCGCGG G	80	1786
874195	402	421	2392	2411	ACGCGCCGCCGCGTTGCC G	92	1787
874219	1083	1102	49257	49276	CTGTACTTTTCTCATGTGCG	44	1788
874240	1541	1560	81701	81720	ACTCCTATCATCATTTTCCA	85	1789
874264	1770	1789	83381	83400	GGTCTGAACCAGAATTCGG G	59	1790
874288	2664	2683	112973	112992	TAGCACTTGGTTCAATTTTG	26	1791
874312	2812	2831	113121	113140	GGGCTGGAAGTCTGAACCC C	120	1792
874334	3946	3965	147861	147880	AGCATCATTGGCGCATGGG C	24	1793

044985

874358	4230	4249	148981	14900 0	TTAGCATTCTATTGGATGT	70	1794
874382	4387	4406	149138	14915 7	ACTTTCAAGGGTTATTA AAA	54	1795
874405	4556	4575	149307	14932 6	CTTGATTTATAAATAATAAT	90	1796
874477	Н/Д	Н/Д	3621	3640	CGGGCACTCCCCACCCCTTC	71	1797
874501	Н/Д	Н/Д	4095	4114	CGTTTCCTTCTCCCTTGAA	20	1798
874525	Н/Д	Н/Д	7401	7420	TAGGCCCTTCTACAAGATAT	79	1799
874549	Н/Д	Н/Д	9003	9022	TGGTGGTGTGCGCATGTAG A	47	1800
874573	Н/Д	Н/Д	12222	12241	AATTC AAGGCCATCCTGGG C	73	1801
874597	Н/Д	Н/Д	15438	15457	TCTTCCAAACTTTTTTTTTT	48	1802
874621	Н/Д	Н/Д	18178	18197	GAAGAGTGAACCATGGCCA G	69	1803
874645	Н/Д	Н/Д	20304	20323	AGCAACCCGACCACAGCTG G	86	1804
874669	Н/Д	Н/Д	23253	23272	GCTGTATTTTTACTCACCTT	18	1805
874693	Н/Д	Н/Д	27825	27844	AATGTTTCATCTTTTCACATC	42	1806
874717	Н/Д	Н/Д	30442	30461	TCATAATCTCAAATGCAAG C	39	1807
874741	Н/Д	Н/Д	32163	32182	CTGGGAGGCCAAGGTGAGT C	71	1808
874765	Н/Д	Н/Д	33310	33329	ATAATTATAGAGCTTCATGT	42	1809
874789	Н/Д	Н/Д	36607	36626	AACTGCTGGATAGCATTAA A	73	1810
874813	Н/Д	Н/Д	37953	37972	TAAAAGTCTAAAATTATGTT	85	1811
874837	Н/Д	Н/Д	41033	41052	GGGAAGAAGGATAGAACAC T	53	1812
874861	Н/Д	Н/Д	42880	42899	GCATTGGTGACAGAGCAAA A	81	1813
874885	Н/Д	Н/Д	44413	44432	ATTCAGATCCAAAAAGTCT A	107	1814
874909	Н/Д	Н/Д	45945	45964	TGTACATTTTATACAGAGTC	38	1815
874933	Н/Д	Н/Д	47521	47540	GCAGTTTATCCCAATAATC	35	1816
874957	Н/Д	Н/Д	49426	49445	ATCTTTGCTTGAATAAATCT	66	1817
874981	Н/Д	Н/Д	52019	52038	CTTTTATAGAAGAGGGCAA T	76	1818
875005	Н/Д	Н/Д	55002	55021	AAATGAAGGAAAAAATAG A	85	1819

875029	Н/Д	Н/Д	57201	57220	ATAAATAATAAAGACAGTA T	112	1820
875053	Н/Д	Н/Д	59564	59583	TCTTTAGAGATTTATTTGAG	67	1821
875077	Н/Д	Н/Д	61729	61748	TCAAACCTATGGCAAAGT G	71	1822
875101	Н/Д	Н/Д	63615	63634	TTATGGTGAGCTACGATGG C	72	1823
875125	Н/Д	Н/Д	66398	66417	GTGGGCTTGGTTTTGAAAA A	67	1824
875149	Н/Д	Н/Д	69151	69170	AATAATAATTTGAGATACC C	77	1825
875173	Н/Д	Н/Д	71317	71336	CTTTTAGAATCGAATACAAT	83	1826
875197	Н/Д	Н/Д	72817	72836	CATTGCATCATTAGCTAGAA	67	1827
875221	Н/Д	Н/Д	74550	74569	GCACAGGAAATTTCTCTAG	54	1828
875245	Н/Д	Н/Д	76887	76906	CAACCTTTTCTTCAGACAAG	120	1829
875269	Н/Д	Н/Д	79445	79464	TTACTTAAGTAATGTATGCC	105	1830
875293	Н/Д	Н/Д	81388	81407	TTCTGTTACCTTTTCTCCAG	60	1831
875317	Н/Д	Н/Д	82821	82840	ACCTCAAACCTGAACCGCCA G	73	1832
875341	Н/Д	Н/Д	84407	84426	GTATCATATATTTCTCAGCC	23	1833
875365	Н/Д	Н/Д	85746	85765	AAAGAAGCATAATTATCAG G	65	1834
875389	Н/Д	Н/Д	88528	88547	TTAACACTTTACTCACTGCG	33	1835
875413	Н/Д	Н/Д	90523	90542	GTTTGATCCCATATGACTT	42	1836
875437	Н/Д	Н/Д	92768	92787	AAAGCTAAAACACAGGCTG A	79	1837
875461	Н/Д	Н/Д	95659	95678	TCAAGGAATATTAGTCAGT C	70	1838
875485	Н/Д	Н/Д	97621	97640	AAGACTTTTTATGTTGCTCC	15	1839
875509	Н/Д	Н/Д	99383	99402	TATTGCCATCTTACAAATAG	100	1840
875533	Н/Д	Н/Д	102082	10210 1	TGGTGGCAGGAGGCAGGAG A	72	1841
875557	Н/Д	Н/Д	105635	10565 4	ATGTGACGGCATGTGCCTGT	141	1842
875581	Н/Д	Н/Д	108635	10865 4	TCCCAAAGTGGAAAAATTC A	83	1843
875605	Н/Д	Н/Д	111085	11110 4	GCCAAACAGAACCTTCCAG T	81	1844
875629	Н/Д	Н/Д	113410	11342 9	CTTGTTTTTCTAGCCCTGGG	82	1845

875653	Н/Д	Н/Д	115560	11557 9	CAGCTATTTTAAAGAAACTG	74	1846
875677	Н/Д	Н/Д	118824	11884 3	TTCCAAGGCTAAAAAAAAA A	116	1847
875701	Н/Д	Н/Д	120923	12094 2	GGACAACGGATATCCACAA G	86	1848
875725	Н/Д	Н/Д	125020	12503 9	TTAAAATATAACTCACAAC A	87	1849
875749	Н/Д	Н/Д	128050	12806 9	ATCATCAATGGCTGCTAAA A	51	1850
875773	Н/Д	Н/Д	130117	13013 6	GAATGACTGCTTACAAC TA G	50	1851
875797	Н/Д	Н/Д	131959	13197 8	TGTAATGCCAGTGACCCTC A	54	1852
875821	Н/Д	Н/Д	133854	13387 3	TGAAAATCATCTGTACCTCA	58	1853
875845	Н/Д	Н/Д	136627	13664 6	GTACCAAAAATAAAACTATT T	81	1854
875869	Н/Д	Н/Д	138721	13874 0	TTTCCTAGCACCAAATAAAT	85	1855
875893	Н/Д	Н/Д	141020	14103 9	TTTGAAATTTCACTTTTAAA	86	1856
875917	Н/Д	Н/Д	143008	14302 7	AGCCCATACACAGAAATGA T	77	1857
875941	Н/Д	Н/Д	145161	14518 0	ATACATACTAAAGTCAAAA A	79	1858
875965	Н/Д	Н/Д	146830	14684 9	TACATGTAAGTTCACATGCC	129	1859
875989	Н/Д	Н/Д	148687	14870 6	ATTCGCTTTTCCCCCTCCCA	75	1860

Таблица 26

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708152	1085	1104	49259	49278	TTCTGACTTTTCTCATGTG	50	1861
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	31	32

044985

874172	198	217	2188	2207	GGCGAGACTCGGTGGCCAC C	90	1862
874196	407	426	2397	2416	CCGAAACGCGCCGCCGCCG T	88	1863
874241	1553	1572	81713	81732	TTTTTCTTCTCACTCCTAT	70	1864
874265	1800	1819	Н/Д	Н/Д	GCCAGGGAACACCTCCATT A	80	1865
874289	2665	2684	112974	112993	TTAGCACTTGGTTCAATTTT	55	1866
874313	2813	2832	113122	113141	TGGGCTGGAAGTCTGAACC C	88	1867
874335	3947	3966	147862	147881	TAGCATCATTGGCGCATGG G	29	1868
874359	4235	4254	148986	149005	AACTGTTAGCATTCCTATTG	32	1869
874383	4392	4411	149143	149162	TCATGACTTTCAAGGGTTAT	46	1870
874406	4561	4580	149312	149331	TCAAACCTGATTTATAAATA	94	1871
874478	Н/Д	Н/Д	3644	3663	AAGGAGGAAGCCGGGAC GG	90	1872
874502	Н/Д	Н/Д	4159	4178	TGGTAAGCTCTGGCGGCAC T	50	1873
874526	Н/Д	Н/Д	7402	7421	TTAGGCCCTTCTACAAGATA	59	1874
874550	Н/Д	Н/Д	9185	9204	AAAAACACAAGTACTTTCA T	78	1875
874574	Н/Д	Н/Д	12346	12365	AAGATCCTGCAACACACAC A	62	1876
874598	Н/Д	Н/Д	15441	15460	CAGTCTTCCAAACTTTTTTT	47	1877
874622	Н/Д	Н/Д	18202	18221	CATAGAGCTTAAATTTTAGT	57	1878
874646	Н/Д	Н/Д	20308	20327	CCCCAGCAACCCGACCACA G	94	1879
874670	Н/Д	Н/Д	23345	23364	ACTGATAAATGACTCATCC C	48	1880
874694	Н/Д	Н/Д	27838	27857	ATTACCTAAATAAAATGTTC	88	1881
874718	Н/Д	Н/Д	30485	30504	TAATTGTAAAGTCCCTGCTC	115	1882
874742	Н/Д	Н/Д	32207	32226	AAAAAAGGCCAGTCGCAGT G	73	1883
874766	Н/Д	Н/Д	33314	33333	CAATATAATTATAGAGCTTC	48	1884
874790	Н/Д	Н/Д	36647	36666	GCATAAGACACCATGCCTA G	89	1885

044985

874814	Н/Д	Н/Д	38116	38135	TCATGTCTCATATGTTTA	67	1886
874838	Н/Д	Н/Д	41106	41125	TAGAGTGATGGTAGGCATA C	64	1887
874862	Н/Д	Н/Д	42969	42988	CCCCGCTACTTGGTAGGGT G	89	1888
874886	Н/Д	Н/Д	44472	44491	TTTTAATAAAAATAATCACAA	90	1889
874910	Н/Д	Н/Д	46039	46058	GCATGAGTCAATTAACCT C	39	1890
874934	Н/Д	Н/Д	47558	47577	TTTTAACTTCATGGAATTAC	72	1891
874958	Н/Д	Н/Д	49453	49472	AAAAAAGTTTGTAAGATCA C	87	1892
874982	Н/Д	Н/Д	52064	52083	TGGTTTTCTCCATACTGATA	43	1893
875006	Н/Д	Н/Д	55055	55074	GTTGGAGTAAAGAGGAAAA C	88	1894
875030	Н/Д	Н/Д	57279	57298	GGCACTGAATTTCAATTTAT	43	1895
875054	Н/Д	Н/Д	59820	59839	CGGCTGGAGTGCAATCTCA G	82	1896
875078	Н/Д	Н/Д	61798	61817	ACAGAATTTAGGAATTGAA A	91	1897
875102	Н/Д	Н/Д	63893	63912	AAAATGTAAATTGATTGTA G	111	1898
875126	Н/Д	Н/Д	66456	66475	AATAAAAAACAAACCACAAT G	100	1899
875150	Н/Д	Н/Д	69170	69189	CAAAAATATATATACATAA A	103	1900
875174	Н/Д	Н/Д	71392	71411	ATACAATCCCAGCATTTC	78	1901
875198	Н/Д	Н/Д	72868	72887	CATCAGGATGCTGAGAAAA T	90	1902
875222	Н/Д	Н/Д	74610	74629	AGTACTGACTTATGAAAGC A	85	1903
875246	Н/Д	Н/Д	76925	76944	CTTTAATTCCAATGTAACCT	42	1904
875270	Н/Д	Н/Д	79474	79493	AATCACACTTACTTATGGAG	75	1905
875294	Н/Д	Н/Д	81536	81555	TTTAAAGCCACAGTTTATGT	49	1906
875318	Н/Д	Н/Д	82842	82861	AATATCGGCAATGCTGATG A	84	1907
875342	Н/Д	Н/Д	84409	84428	AAGTATCATATATTTCTCAG	50	1908
875366	Н/Д	Н/Д	85841	85860	TTCAAGACTGGCTGAAGAA A	86	1909
875390	Н/Д	Н/Д	88618	88637	ACAAAACCTTTATAGTTTAC	99	1910
875414	Н/Д	Н/Д	90912	90931	GGAATTTGCTGGCAATCAA A	31	1911

875438	Н/Д	Н/Д	92803	92822	AATAAGTCAAGAATGAAGC T	79	1912
875462	Н/Д	Н/Д	95679	95698	AAAATGTGGTATTATCCAC A	119	1913
875486	Н/Д	Н/Д	97661	97680	AGGCACCTAAAAGTAGTAA G	45	1914
875510	Н/Д	Н/Д	99409	99428	ACAGCCCTATTTGATGTAGA	48	1915
875534	Н/Д	Н/Д	102327	10234 6	AATATAAAAGGCACTCAAG C	95	1916
875558	Н/Д	Н/Д	105640	10565 9	GCCATATGTGACGGCATGT G	92	1917
875582	Н/Д	Н/Д	108837	10885 6	CCTCACCAAATGAACTAAA A	105	1918
875606	Н/Д	Н/Д	111160	11117 9	ATATTGGTCAGTTAGACATT	85	1919
875630	Н/Д	Н/Д	113616	11363 5	ACATTAATAAAAACACAGT T	76	1920
875654	Н/Д	Н/Д	115601	11562 0	AACTTAAAACCTTGTCAATT	97	1921
875678	Н/Д	Н/Д	118878	11889 7	CTCTATAATTTGATTACATT	70	1922
875702	Н/Д	Н/Д	120942	12096 1	TTTCAACAAATGAGGTGG G	87	1923
875726	Н/Д	Н/Д	125029	12504 8	TGAAAAGTTTTTAAAATATAA	93	1924
875750	Н/Д	Н/Д	128051	12807 0	TATCATCAATGGCTGCTAAA	57	1925
875774	Н/Д	Н/Д	130162	13018 1	TTTCTGGTGTGGCATTACC	68	1926
875798	Н/Д	Н/Д	132162	13218 1	TGCTTATTATTCTCACATAT	22	1927
875822	Н/Д	Н/Д	133992	13401 1	GTTCATTCCAGATTTCACTG	34	1928
875846	Н/Д	Н/Д	136702	13672 1	AGTAAAAGGAATAAAATCA T	98	1929
875870	Н/Д	Н/Д	138751	13877 0	AGAGCATCTATTAAGGAT T	76	1930
875894	Н/Д	Н/Д	141087	14110 6	CGGAATCTCAGAGGTTTTTG	52	1931
875918	Н/Д	Н/Д	143022	14304 1	CCCTCAAGATAATAAGCCC A	87	1932
875942	Н/Д	Н/Д	145277	14529 6	GTACAGGAGAATGTACAGG G	83	1933
875966	Н/Д	Н/Д	146947	14696 6	AATGCCGTTTTTACTCTCAC	18	1934
875990	Н/Д	Н/Д	148704	14872 3	ACAAAACCTCAAAATTGAAT T	103	1935

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708153	1087	1106	49261	49280	GATTCTGTA CTTTCTCATG	45	1936
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	29	32
874173	203	222	2193	2212	GAAGCGGCGAGACTCGGTG G	96	1937
874197	412	431	2402	2421	CCGGGCCGAAACGCGCCGC C	109	1938
874242	1554	1573	81714	81733	ATTTTCTTCTCACTCCTA	64	1939
874266	2091	2110	88201	88220	CAAATCTAGGCCACTGGA T	91	1940
874290	2666	2685	112975	112994	CTTAGCACTTGGTTCAATT	45	1941
874314	2814	2833	113123	113142	CTGGGCTGGAAGTCTGAAC C	92	1942
874336	3948	3967	147863	147882	TTAGCATCATTGGCGCATGG	52	1943
874360	4240	4259	148991	149010	AAGTGAAGTGTAGCATTCC	34	1944
874384	4397	4416	149148	149167	TGTGTTTCATGACTTTCAAGG	18	1945
874407	4566	4585	149317	149336	CCTCATCAAACCTGATTTAT	52	1946
874479	Н/Д	Н/Д	3666	3685	CGCCGGAGAGGTCTGGCGG G	91	1947
874503	Н/Д	Н/Д	4530	4549	AAGTAGTGTTTGGGATGCTT	12	1948
874527	Н/Д	Н/Д	7453	7472	AAACCCCATGTACATAGAT G	71	1949

874551	Н/Д	Н/Д	9771	9790	TTCGAGATGAGCCTAACCA A	78	1950
874575	Н/Д	Н/Д	12824	12843	TACTTAAAATGCATAAAAA A	86	1951
874599	Н/Д	Н/Д	15653	15672	TAAGTGAACCACCTGCCTC A	98	1952
874623	Н/Д	Н/Д	18210	18229	CCTGCTTTCATAGAGCTTAA	65	1953
874647	Н/Д	Н/Д	20402	20421	ATTTCTTCACCCGTAATAG	60	1954
874671	Н/Д	Н/Д	23871	23890	CATTGGTCAACAGTTCACA A	42	1955
874695	Н/Д	Н/Д	27880	27899	CTAATAGGCACACAATAAA T	61	1956
874719	Н/Д	Н/Д	30635	30654	TTATTACTTGCCAGGCATTG	40	1957
874743	Н/Д	Н/Д	32289	32308	TATGTTATTAAGTGTTAAT	89	1958
874767	Н/Д	Н/Д	33325	33344	CTGTCACCATACAATATAAT	67	1959
874791	Н/Д	Н/Д	36798	36817	CTGCTAGACAAATTCTGTAA	77	1960
874815	Н/Д	Н/Д	38215	38234	TTATTAATTTCTTATTTTG	91	1961
874839	Н/Д	Н/Д	41127	41146	ATGCCAAAATCACTGTGATT	87	1962
874863	Н/Д	Н/Д	43158	43177	GTCAAATTAATATAAAGAA A	95	1963
874887	Н/Д	Н/Д	44512	44531	TTCATAAACATTAGTCATG	43	1964
874911	Н/Д	Н/Д	46136	46155	CAGCACTTCTCTCCTGTC	39	1965
874935	Н/Д	Н/Д	47663	47682	AATGAATTATATTAGACTG G	51	1966
874959	Н/Д	Н/Д	49459	49478	TCTTTAAAAAAGTTTGTA	109	1967
874983	Н/Д	Н/Д	52103	52122	AAAAAAGAAGGAAACCAT G	98	1968
875007	Н/Д	Н/Д	55092	55111	CAATGGAATAAGGAAACAG A	102	1969
875031	Н/Д	Н/Д	57429	57448	TTGTATTTCTCCGTAAGTC	40	1970
875055	Н/Д	Н/Д	59830	59849	TGGAGTCACCCGGCTGGAG T	86	1971
875079	Н/Д	Н/Д	61810	61829	AAGAATCAAAAAACAGAAT T	95	1972
875103	Н/Д	Н/Д	63905	63924	TTCAGGGTGATGAAAATGT A	82	1973
875127	Н/Д	Н/Д	66510	66529	CATACAAACATAAATTAAT T	112	1974
875151	Н/Д	Н/Д	69174	69193	ATCTCAAAAATATATATAC A	102	1975

044985

875175	Н/Д	Н/Д	71435	71454	TGCACTCATAAGTCTGGAC G	79	1976
875199	Н/Д	Н/Д	72897	72916	TGGAGAGTTAGCACGAAAT G	106	1977
875223	Н/Д	Н/Д	74624	74643	TAATGTTATTGAAGAGTACT	107	1978
875247	Н/Д	Н/Д	76941	76960	AGAAATTTATGTAATGCCTT	80	1979
875271	Н/Д	Н/Д	79484	79503	ATGGGCAGGAAATCACACT T	79	1980
875295	Н/Д	Н/Д	81537	81556	CTTTAAAGCCACAGTTTATG	89	1981
875319	Н/Д	Н/Д	82852	82871	TCATGGCTCCAATATCGGC A	16	1982
875343	Н/Д	Н/Д	84424	84443	GGGTTCCACACACTTAAGT A	49	1983
875367	Н/Д	Н/Д	85857	85876	GTAAAATGAACCTAAGTTC A	77	1984
875391	Н/Д	Н/Д	88635	88654	TATTAGAGAGGTACTTTACA	84	1985
875415	Н/Д	Н/Д	90965	90984	CCTCTCTAGCCCTTACCCTT	84	1986
875439	Н/Д	Н/Д	92861	92880	AGCTGAATAGATACATGTG C	75	1987
875463	Н/Д	Н/Д	95779	95798	ACGAGAAAAAACTGCACA C	95	1988
875487	Н/Д	Н/Д	97686	97705	GGCTAAATAATACATTTGGT	54	1989
875511	Н/Д	Н/Д	99731	99750	GGTCTGACTCCGTTGCCAG	84	1990
875535	Н/Д	Н/Д	102493	10251 2	ATACCCCAAAGTACAGGC A	97	1991
875559	Н/Д	Н/Д	105649	10566 8	AAAATATCAGCCATATGTG A	95	1992
875583	Н/Д	Н/Д	108869	10888 8	CACAAGCATCAAGGCCATC T	85	1993
875607	Н/Д	Н/Д	111262	11128 1	TTAGGATGTGGAGGGACCG T	85	1994
875631	Н/Д	Н/Д	113671	11369 0	TCCATTTAATTAATATACTG	79	1995
875655	Н/Д	Н/Д	115613	11563 2	TGTTTCAGTAGGAACTTAAA	84	1996
875679	Н/Д	Н/Д	118886	11890 5	AGATTAAACTCTATAATTTG	93	1997
875703	Н/Д	Н/Д	121448	12146 7	ATTTGTCAAACTCATTAAA	73	1998
875727	Н/Д	Н/Д	125164	12518 3	CAACATGGTGATTAGATCA T	73	1999

875751	Н/Д	Н/Д	128148	12816 7	AGAAATATTCCAGGCAATA A	74	2000
875775	Н/Д	Н/Д	130284	13030 3	GAATTCAGCTCAACTGTCAT	91	2001
875799	Н/Д	Н/Д	132176	13219 5	AAGATGGGTTTTTTTGCTTA	21	2002
875823	Н/Д	Н/Д	134012	13403 1	AGAACCGGCTCTAATGACT A	72	2003
875847	Н/Д	Н/Д	136768	13678 7	GGACTAAACCGGAAGACAC T	64	2004
875871	Н/Д	Н/Д	138796	13881 5	GTTTCCCCTTTAATAGTATA	48	2005
875895	Н/Д	Н/Д	141093	14111 2	ACAGTACGGAATCTCAGAG G	35	2006
875919	Н/Д	Н/Д	143144	14316 3	GACAGCACACCGATGATAA A	85	2007
875943	Н/Д	Н/Д	145320	14533 9	CTAAGCTTTGCACACTTGGG	80	2008
875967	Н/Д	Н/Д	146952	14697 1	GATGAAATGCCGTTTTTACT	39	2009
875991	Н/Д	Н/Д	148739	14875 8	AGCACATGATTGAAACTA T	35	2010

Таблица 28

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	29	32
874174	208	227	2198	2217	GCGGCGAAGCGGCGAGACT C	107	2011
874198	428	447	2418	2437	AAGGAGCCGCCGGGAGCCG G	87	2012
874220	1105	1124	49279	49298	CGTTTCGGCCCCGAACTGG A	51	2013
874243	1555	1574	81715	81734	TATTTTCTTCTCACTCCT	70	2014
874267	2093	2112	88203	88222	TACAAATTCTAGGCCACTG G	62	2015

044985

874291	2668	2687	112977	112996	TCCTTAGCACTTGGTTCAAT	53	2016
874315	2816	2835	113125	113144	TGCTGGGCTGGAAGTCTGA A	88	2017
874337	3950	3969	147865	147884	CATTAGCATCATTGGCGCAT	81	2018
874361	4245	4264	148996	149015	ACTGCAAGTGAAGTGTAG C	87	2019
874385	4402	4421	149153	149172	GCTGATGTGTTTCATGACTTT	35	2020
874408	4571	4590	149322	149341	GATCACCTCATCAAAGTGTG A	52	2021
874480	Н/Д	Н/Д	3671	3690	CCGCGCGCCGGAGAGGTCT G	90	2022
874504	Н/Д	Н/Д	4591	4610	AAAGGAAACTGAAGTTAC C	155	2023
874528	Н/Д	Н/Д	7600	7619	CCTTTAATCTGCTTTCTCT	103	2024
874552	Н/Д	Н/Д	9851	9870	GTAGGCTGCGCACGGTGGC T	90	2025
874576	Н/Д	Н/Д	12944	12963	AAACCAGCCGGACGCGGT G	146	2026
874600	Н/Д	Н/Д	15789	15808	CTTGTGTCTGTTTTTAGTA	69	2027
874624	Н/Д	Н/Д	18211	18230	TCCTGCTTTCATAGAGCTTA	81	2028
874648	Н/Д	Н/Д	20415	20434	CCTCTGGTCTCAATTTCTT	74	2029
874672	Н/Д	Н/Д	23931	23950	GGTCAGAGGTTAAAAGTCT T	79	2030
874696	Н/Д	Н/Д	27902	27921	CTTGGCACAGCTCTCCTGAA	126	2031
874720	Н/Д	Н/Д	30661	30680	AAGAACAGCTAAAAGTTAC T	89	2032
874744	Н/Д	Н/Д	32321	32340	ATACAGATCGCATAGCTTA A	68	2033
874768	Н/Д	Н/Д	33334	33353	CTATTGGTACTGTCACCATA	82	2034
874792	Н/Д	Н/Д	36850	36869	ATCAGTATTTACTACTTCTG	34	2035
874816	Н/Д	Н/Д	38219	38238	ACAATTATTAATTTCTTAT	114	2036
874840	Н/Д	Н/Д	41151	41170	ACAGTCAGGAAAAGAGACA A	96	2037
874864	Н/Д	Н/Д	43345	43364	AAACCAAATATTTTACTATT	89	2038
874888	Н/Д	Н/Д	44523	44542	AATGTTATATTTCTCATAAA	94	2039
874912	Н/Д	Н/Д	46218	46237	GTTTCCCCTACGCTGCTCTC	51	2040
874936	Н/Д	Н/Д	47696	47715	CCCACAGATGCAGAGGACC A	76	2041

044985

874960	Н/Д	Н/Д	49471	49490	AGCCCAGATATTCTTTAAA	99	2042
874984	Н/Д	Н/Д	52289	52308	GTACTAAGAATACAAACAA A	87	2043
875008	Н/Д	Н/Д	55163	55182	TTGCTGACCCCTATCATCT	82	2044
875032	Н/Д	Н/Д	57470	57489	ACAGTTTCACTAGGTTCTCA	24	2045
875056	Н/Д	Н/Д	59886	59905	TTTCTACAAAAACGGATAT A	92	2046
875080	Н/Д	Н/Д	61853	61872	CTGTAGAAGAATAAGACA A	81	2047
875104	Н/Д	Н/Д	64010	64029	TGTCCAGAATGGGCAAACC T	81	2048
875128	Н/Д	Н/Д	66875	66894	TGTTTTAACTAAGAGTCAGC	75	2049
875152	Н/Д	Н/Д	69497	69516	GGCCAGAGCGGATACCATA T	88	2050
875176	Н/Д	Н/Д	71472	71491	TATTTAGTCATTTTTAGCAC	87	2051
875200	Н/Д	Н/Д	72951	72970	AAAAGTAGCTCTTTCTAAA G	87	2052
875224	Н/Д	Н/Д	74662	74681	ATTAACACACTCTCACTTTG	64	2053
875248	Н/Д	Н/Д	76949	76968	TAAGACCAAGAAATTTATG T	104	2054
875272	Н/Д	Н/Д	79499	79518	CCTTTTGCCAAACACATGG G	90	2055
875296	Н/Д	Н/Д	81540	81559	GTCCTTTAAAGCCACAGTTT	99	2056
875320	Н/Д	Н/Д	82893	82912	TTCTCTGAGATCTCTTCTCT	98	2057
875344	Н/Д	Н/Д	84594	84613	ACAGTTAAACACTTATCTAA	88	2058
875368	Н/Д	Н/Д	85860	85879	GCTGTAAAATGAACCTAAG T	61	2059
875392	Н/Д	Н/Д	88725	88744	ATGTTTATAGAATGTACTGA	60	2060
875416	Н/Д	Н/Д	91284	91303	CAGAAGCCCTTTGTTACATA	40	2061
875440	Н/Д	Н/Д	92863	92882	AAAGCTGAATAGATACATG T	95	2062
875464	Н/Д	Н/Д	96003	96022	ACACTTCACACCCACAAGG A	95	2063
875488	Н/Д	Н/Д	97870	97889	TAGGGTTTCGCCATGTTATC	43	2064
875512	Н/Д	Н/Д	99818	99837	ACTTTTGGTGTGCTTTTTC	40	2065
875536	Н/Д	Н/Д	102497	10251 6	AGTAATACCCCAAAAGTAC A	151	2066
875560	Н/Д	Н/Д	105876	10589 5	CAGCTATAGAATACACATT C	93	2067
875584	Н/Д	Н/Д	109381	10940 0	GATACCTCTACAGAGTCAC A	81	2068

044985

875608	Н/Д	Н/Д	111328	11134 7	GGCAGATTTATAGTTCAGA A	46	2069
875632	Н/Д	Н/Д	113780	11379 9	CCCCAATTTATCAATAAGCT	85	2070
875656	Н/Д	Н/Д	115778	11579 7	AAAAACAACAATAAATTCA A	98	2071
875680	Н/Д	Н/Д	119028	11904 7	AAGTCCCATTGCATTGTTT	21	2072
875704	Н/Д	Н/Д	121520	12153 9	GGACAGAGAAGAGGAACA GG	83	2073
875728	Н/Д	Н/Д	125171	12519 0	AAAACACCAACATGGTGAT T	95	2074
875752	Н/Д	Н/Д	128189	12820 8	AGGGTAACCAAACAGCTGG A	59	2075
875776	Н/Д	Н/Д	130418	13043 7	AGTATAACACAGCACCATG T	78	2076
875800	Н/Д	Н/Д	132257	13227 6	ACAGTGAAAAATCTATTATT	92	2077
875824	Н/Д	Н/Д	134106	13412 5	AGCCTGCCTCCATACAGAC A	91	2078
875848	Н/Д	Н/Д	136819	13683 8	TCATAAGGAGATGACAAAGCA C	66	2079
875872	Н/Д	Н/Д	138832	13885 1	ACCTACTATCTTTTACACAC	84	2080
875896	Н/Д	Н/Д	141120	14113 9	ATTCTGTTTCATGGAGGTTC	41	2081
875920	Н/Д	Н/Д	143153	14317 2	GTGACTATGGACAGCACAC C	77	2082
875944	Н/Д	Н/Д	145386	14540 5	AAGCGACAGGAAAGAATTG A	129	2083
875968	Н/Д	Н/Д	147009	14702 8	GAGCCCTTGTTTCCTTTTTC	109	2084
875992	Н/Д	Н/Д	148775	14879 4	AACTGGCAACACCACACAT C	152	2085

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	30	32
874175	213	232	2203	2222	TGGCTGCGGCGAAGCGGCG A	94	2086
874199	433	452	2423	2442	AGACCAAGGAGCCGCCGGG A	64	2087
874221	1125	1144	49299	49318	TACTCTCCATTATTTCTTCA	46	2088
874244	1557	1576	81717	81736	TGTATTTTTCTCCTCACTC	38	2089
874268	2095	2114	88205	88224	GATACAAATTCTAGGCCAC T	51	2090
874292	2669	2688	112978	112997	ATCCTTAGCACTTGGTTCAA	87	2091
874316	3123	3142	116359	116378	CTTGATTCAGTGGCATGGGC	52	2092
874338	4093	4112	148844	148863	GGGCAGCCTTACAAGTCT G	88	2093
874362	4257	4276	149008	149027	CAAGTATCTTCCACTGCAA G	70	2094
874386	4407	4426	149158	149177	TGCTAGCTGATGTGTTTCATG	66	2095
874409	4576	4595	149327	149346	ACAGTGATCACCTCATCAA A	83	2096
874433	Н/Д	Н/Д	146548	146567	GCCAGAGCCTCACTGGCGC A	122	2097
874481	Н/Д	Н/Д	3676	3695	ACCACCCGCGCGCCGGAGA G	89	2098
874505	Н/Д	Н/Д	4702	4721	GAATTATCTGCCAAATCTCT	56	2099
874529	Н/Д	Н/Д	7648	7667	CCAATCCATTAAAAATTGTA	83	2100
874553	Н/Д	Н/Д	9909	9928	TTAAGATTTAGGATTTTTT	81	2101
874577	Н/Д	Н/Д	13311	13330	CACAAATAATTACCAGCAA A	62	2102
874601	Н/Д	Н/Д	15978	15997	GACCAATATCTGTACTCCCA	41	2103
874625	Н/Д	Н/Д	18215	18234	AAGTTCCTGCTTTCATAGAG	49	2104
874649	Н/Д	Н/Д	20447	20466	GCAGCCAATGATGAGATAC T	43	2105
874673	Н/Д	Н/Д	24094	24113	CGGGCCCGGCCGCATGTT T	83	2106

044985

874697	Н/Д	Н/Д	27956	27975	ACCAGCCTGACAGGCTGGG C	106	2107
874721	Н/Д	Н/Д	30733	30752	CCAAGCCCATCAATACCAC T	80	2108
874745	Н/Д	Н/Д	32329	32348	AATATTCCATACAGATCGC A	30	2109
874769	Н/Д	Н/Д	33336	33355	CTCTATTGGTACTGTCACCA	42	2110
874793	Н/Д	Н/Д	36881	36900	GAAAGATAAAGTTGTTTATT	125	2111
874817	Н/Д	Н/Д	38303	38322	TACTGGTTCTTGACCAGAAA	91	2112
874841	Н/Д	Н/Д	41190	41209	CAGCATCACCTAGTAATTA G	47	2113
874865	Н/Д	Н/Д	43373	43392	TТАCTTTTAAATCTTTTCATT	79	2114
874889	Н/Д	Н/Д	44532	44551	TTAAAGTGAAATGTTATATT	99	2115
874913	Н/Д	Н/Д	46464	46483	GCATAAAGAAGCTCTGCAGA C	72	2116
874937	Н/Д	Н/Д	48095	48114	AACCATGCCTCTTTTTTCTC	30	2117
874961	Н/Д	Н/Д	49914	49933	TACAAACTAATTTTTTAAGA	117	2118
874985	Н/Д	Н/Д	52437	52456	TTGATTAAACCATACCTTCC	136	2119
875009	Н/Д	Н/Д	55244	55263	AGCCATCAAAACAGCCATA G	65	2120
875033	Н/Д	Н/Д	57471	57490	CACAGTTTCACTAGGTTCTC	51	2121
875057	Н/Д	Н/Д	59915	59934	TCTAATAAGCTTTAGAATCA	78	2122
875081	Н/Д	Н/Д	61874	61893	AGAAAAAAGAAGAAAATG AT	96	2123
875105	Н/Д	Н/Д	64054	64073	AGAAAAAAAAAGGCTATAT A	119	2124
875129	Н/Д	Н/Д	66933	66952	GGAAAGTGGAGTAAGTAGG G	68	2125
875153	Н/Д	Н/Д	69604	69623	GTGATGAACATACATAATA A	59	2126
875177	Н/Д	Н/Д	71587	71606	CCTGCGGCACTTTCAACAA C	94	2127
875201	Н/Д	Н/Д	72955	72974	CACCAAAAGTAGCTCTTTCT	71	2128
875225	Н/Д	Н/Д	74767	74786	TCCCLAGLCCCACTTCTCA	132	2129
875249	Н/Д	Н/Д	77066	77085	CAGCATACCCAGCTAAGCA C	124	2130
875273	Н/Д	Н/Д	79530	79549	ACTATAATGTAAGTCTACCA	136	2131
875297	Н/Д	Н/Д	81557	81576	AAAGAAAAGCAAAATGAGT C	77	2132
875321	Н/Д	Н/Д	82937	82956	CTATCTTCACAACATTTTTT	93	2133

875345	Н/Д	Н/Д	84688	84707	CTGTGAGTATCAAATGATA A	56	2134
875369	Н/Д	Н/Д	85954	85973	TCAGCTACATGGGCTGTCTG C	121	2135
875393	Н/Д	Н/Д	88766	88785	CAGATGCTATAGAAACACA C	40	2136
875417	Н/Д	Н/Д	91311	91330	TCAATTTTCACAGCTGAGATT	72	2137
875441	Н/Д	Н/Д	92866	92885	ATTAAAGCTGAATAGATAC A	120	2138
875465	Н/Д	Н/Д	96065	96084	ACAAAAGATGTTCAACATC A	125	2139
875489	Н/Д	Н/Д	98062	98081	ATATTTTTTTTTTCCACTCT	32	2140
875513	Н/Д	Н/Д	99836	99855	AGTGAAGGCAAAAATCAGA C	83	2141
875537	Н/Д	Н/Д	102822	10284 1	TGGCATGGTACTGGCATAA A	55	2142
875561	Н/Д	Н/Д	106019	10603 8	CTCAGTAACAGTCGGAAAC T	103	2143
875585	Н/Д	Н/Д	109417	10943 6	GGAATTCTCCAGATCTTCC	83	2144
875609	Н/Д	Н/Д	111754	11177 3	ATAAAGGAACTTAAAAGCT A	90	2145
875633	Н/Д	Н/Д	113815	11383 4	TAAAAAAAAAATTGCCTCAA A	109	2146
875657	Н/Д	Н/Д	115792	11581 1	AAGGCTTTGGCTACAAAAA C	94	2147
875681	Н/Д	Н/Д	119037	11905 6	GACAACAAAAAGTTCCCAT T	38	2148
875705	Н/Д	Н/Д	121526	12154 5	ACAGTTGGACAGAGAAGAG G	76	2149
875729	Н/Д	Н/Д	125288	12530 7	CTAACTGTATGCTTAATAGT	133	2150
875753	Н/Д	Н/Д	128252	12827 1	GACTGCCTTAAAAAGGGAA A	151	2151
875777	Н/Д	Н/Д	130493	13051 2	CCAACACTAACTTTCTATCT	144	2152
875801	Н/Д	Н/Д	132282	13230 1	ATGGACATTTTATTTTAAAT	83	2153
875825	Н/Д	Н/Д	134120	13413 9	ACAGCCTTGCTCCTAGCCTG	75	2154

875849	Н/Д	Н/Д	136822	13684 1	TTTTCATAAGAGATGACAA G	84	2155
875873	Н/Д	Н/Д	138868	13888 7	ACATTTGAGACCTCAAATTG	101	2156
875897	Н/Д	Н/Д	141190	14120 9	CCCAGCCTCTAAAAATGTC	86	2157
875921	Н/Д	Н/Д	143195	14321 4	GTTGAGAATCAGAAGCAGA G	58	2158
875945	Н/Д	Н/Д	145674	14569 3	ATAACCTTCACATTCTACTT	85	2159
875969	Н/Д	Н/Д	147105	14712 4	TCAACCTGGTCTCACTCACT	69	2160
875993	Н/Д	Н/Д	148785	14880 4	TGAAACAGAAAACTGGCAA C	87	2161

Таблица 30

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	27	32
874176	223	242	2213	2232	CCGGGCCACCTGGCTGCGG C	76	2162
874200	438	457	2428	2447	CGCCGAGACCAAGGAGCCG C	100	2163
874222	1127	1146	49301	49320	AATACTCTCCATTATTTCTT	42	2164
874245	1558	1577	81718	81737	GTGTATTTTCTTCCTCACT	41	2165
874269	2097	2116	88207	88226	GGGATACAAATTCTAGGCC A	59	2166
874293	2670	2689	112979	11299 8	AATCCTTAGCACTTGGTTCA	53	2167
874317	3125	3144	116361	11638 0	GGCTTGATTCCTGGCATGG	74	2168
874339	4098	4117	148849	14886 8	CTCCAGGGCAGCCTTACAA C	166	2169
874363	4262	4281	149013	14903 2	CGGTCCAAGTATCTTCCACT	39	2170

044985

874387	4412	4431	149163	14918 2	TCTTTTGCTAGCTGATGTGT	61	2171
874410	4586	4605	149337	14935 6	ACCACTGTAGACAGTGATC A	85	2172
874434	Н/Д	Н/Д	146553	14657 2	ACCTTGCCAGAGCCTCACT G	73	2173
874482	Н/Д	Н/Д	3688	3707	TGCGGATCGGCCACCACCC G	88	2174
874506	Н/Д	Н/Д	4749	4768	TGCAACTTAATAACCTTAGT	15	2175
874530	Н/Д	Н/Д	7734	7753	GACTAATTAACCTAGATAA A	94	2176
874554	Н/Д	Н/Д	9932	9951	GCTTAGAGTTTTGCCTTCC	10	2177
874578	Н/Д	Н/Д	13355	13374	CTTTAAATGTTAATGAGAAT	92	2178
874602	Н/Д	Н/Д	16423	16442	CTCCCAGGCCGGGAGTGGT G	77	2179
874626	Н/Д	Н/Д	18328	18347	TAAATAAACTAAGCCTGAG A	85	2180
874650	Н/Д	Н/Д	20475	20494	AAGTACATCAGATTCTAAT G	49	2181
874674	Н/Д	Н/Д	24497	24516	AAACACTTGTTCCTACTGTC	36	2182
874698	Н/Д	Н/Д	27969	27988	CAGATATGGCACTACCAGC C	81	2183
874722	Н/Д	Н/Д	30818	30837	GTCTGACAGCATCAAATGT G	79	2184
874746	Н/Д	Н/Д	32340	32359	GGAAATTAAGTAATATTC A	92	2185
874770	Н/Д	Н/Д	33607	33626	ATCTGAGGTCAGGAACTCA A	76	2186
874794	Н/Д	Н/Д	36935	36954	CAGGAATTAAGGCCAGTC T	64	2187
874818	Н/Д	Н/Д	38320	38339	TGTAGAATATACATATTTAC	100	2188
874842	Н/Д	Н/Д	41277	41296	TATGAGGGACTAGAGCATC C	37	2189
874866	Н/Д	Н/Д	43499	43518	CTAATTTCCACTGATCTATG	60	2190
874890	Н/Д	Н/Д	44538	44557	ACATCATTAAGTGAAATG T	75	2191
874914	Н/Д	Н/Д	46468	46487	AAAAGCATAAAGAACTCTG C	62	2192
874938	Н/Д	Н/Д	48098	48117	CGCAACCATGCCTTTTTTT	90	2193
874962	Н/Д	Н/Д	50020	50039	CACATGCCCACTTATAAACT	105	2194

044985

874986	Н/Д	Н/Д	52556	52575	ACACCCTGACTGTCCAGAG C	96	2195
875010	Н/Д	Н/Д	55256	55275	CTCTATGGCTACAGCCATCA	149	2196
875034	Н/Д	Н/Д	57481	57500	TCACTAGGTACACAGTTTCA	64	2197
875058	Н/Д	Н/Д	59957	59976	TGTGGAAAAAATTTCCAA A	90	2198
875082	Н/Д	Н/Д	62377	62396	GCTCAGGAGTTCAAGACAG C	99	2199
875106	Н/Д	Н/Д	64118	64137	CTGCAATCATGCCACTGCG C	84	2200
875130	Н/Д	Н/Д	66996	67015	ACTGGTTCTCCAAGTACT	101	2201
875154	Н/Д	Н/Д	69659	69678	GCATTAATATTAAGATCC A	92	2202
875178	Н/Д	Н/Д	71639	71658	TCAAAGTTCCATATAAACCT	69	2203
875202	Н/Д	Н/Д	72957	72976	TTCACCAAAAGTAGCTCTTT	68	2204
875226	Н/Д	Н/Д	74790	74809	GCCATTCTAAGTGGTTTAAAC	76	2205
875250	Н/Д	Н/Д	77268	77287	TAACACTCATTTTTGGCAAG	58	2206
875274	Н/Д	Н/Д	79564	79583	TAACCTTGGGTCTCTCTGTG	103	2207
875298	Н/Д	Н/Д	81589	81608	TCTCTTTCTAAGGGCACTCT	80	2208
875322	Н/Д	Н/Д	82976	82995	CCACTTGACCTCTCTATGGC	132	2209
875346	Н/Д	Н/Д	84758	84777	GTTTGAATCTTATTAAGCA	19	2210
875370	Н/Д	Н/Д	86008	86027	TTCTTCTGGCATTCTAAAAA	74	2211
875394	Н/Д	Н/Д	88861	88880	ATATTCCTTATGCTAATCAC	47	2212
875418	Н/Д	Н/Д	91332	91351	TATAATATCACCTCTAACA	95	2213
875442	Н/Д	Н/Д	92879	92898	AACTGTTAATAGCATTAAA G	93	2214
875466	Н/Д	Н/Д	96102	96121	CATCAATCCAAAGAAGATA T	90	2215
875490	Н/Д	Н/Д	98063	98082	CATATTTTTTTTTTCCACTC	31	2216
875514	Н/Д	Н/Д	99918	99937	CTTTAGTAGAGGCGATCCA C	67	2217
875538	Н/Д	Н/Д	102856	102875	ATCATTATCTGACTTCAAAT	82	2218
875562	Н/Д	Н/Д	106022	106041	GACCTCAGTAACAGTCGGA A	93	2219
875586	Н/Д	Н/Д	109466	109485	CATTTGTTTGAGAAATGTA	116	2220
875610	Н/Д	Н/Д	111768	111787	AAAGGAATATGACAATAAA G	94	2221
875634	Н/Д	Н/Д	113841	113860	GACATACCTGGAAAAAGTC A	94	2222

875658	Н/Д	Н/Д	115994	11601 3	CTTGGTGTСAGATACAAAC A	62	2223
875682	Н/Д	Н/Д	119087	11910 6	AGCCAAACTGTCATGCTTG C	57	2224
875706	Н/Д	Н/Д	121576	12159 5	TAGTAAAAGAAGGCAGATT A	89	2225
875730	Н/Д	Н/Д	125327	12534 6	AACAAACCCACCTCTGCAA A	66	2226
875754	Н/Д	Н/Д	128289	12830 8	TTGGAGGATAACAGAAAA C	84	2227
875778	Н/Д	Н/Д	130500	13051 9	AACAGATCCAACACTAАCT T	80	2228
875802	Н/Д	Н/Д	132362	13238 1	AATGAAATCAGTACTATTТА A	85	2229
875826	Н/Д	Н/Д	134239	13425 8	CCTCCCAAGTTCTTGGAТT A	97	2230
875850	Н/Д	Н/Д	136826	13684 5	TTCATTTTCATAAGAGATGA A	89	2231
875874	Н/Д	Н/Д	138983	13900 2	GGGAAGTTGTGCTAAGGCA A	45	2232
875898	Н/Д	Н/Д	141431	14145 0	GACTACAGGCGCGCTGGC T	86	2233
875922	Н/Д	Н/Д	143582	14360 1	GAACTGAAAGCCAGTTCTTT A	83	2234
875946	Н/Д	Н/Д	145831	14585 0	AAAGGACTGACCAATCAGC A	51	2235
875970	Н/Д	Н/Д	147296	14731 5	TTGCCTCTCTCCCTCTGCTT A	77	2236
875994	Н/Д	Н/Д	148798	14881 7	GAAAAGCGAACATTGAAAC A	119	2237

Таблица 31

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	25	32

874177	228	247	2218	2237	GCCACCCGGGCCACCTGGC T	104	2238
874201	443	462	2433	2452	AGGCCCGCCGAGACCAAGG A	111	2239
874223	1131	1150	49305	49324	ACAAAATACTCTCCATTATT	69	2240
874246	1559	1578	81719	81738	TGTGTATTTTTCTTCCTCAC	29	2241
874270	2103	2122	88213	88232	GGTTGTGGGATACAAATTCT	53	2242
874294	2671	2690	112980	112999	GAATCCTTAGCACTTGGTTC	59	2243
874318	3126	3145	116362	116381	TGGCTTGATCACTGGCATG	82	2244
874340	4111	4130	148862	148881	GGCCTTTCGGTTCCTCCAGG	68	2245
874364	4267	4286	149018	149037	CTACTCGGTCCAAGTATCTT	44	2246
874388	4417	4436	149168	149187	TTACTTCTTTTGCTAGCTGA	31	2247
874411	4598	4617	149349	149368	CTTAAAAGTTGAACCACTGT	96	2248
874435	Н/Д	Н/Д	146558	146577	CCCACACCTTGCCAGAGCC T	74	2249
874483	Н/Д	Н/Д	3693	3712	AGCAATGCGGATCGGCCAC C	83	2250
874507	Н/Д	Н/Д	4848	4867	AAAGACCTTGTGGTACTAA A	53	2251
874531	Н/Д	Н/Д	7757	7776	ATAAATTACTAATGAAGCC A	43	2252
874555	Н/Д	Н/Д	9936	9955	CAAAGCTTAGAGTTTTGCC	63	2253
874579	Н/Д	Н/Д	13511	13530	TATTTGCAACTGCACTCC	117	2254
874603	Н/Д	Н/Д	16532	16551	ACCTGGTGTATGAGTCACC	74	2255
874627	Н/Д	Н/Д	18680	18699	AGTATCTCAGTTTTTTTTT	17	2256
874651	Н/Д	Н/Д	20482	20501	GAAATAAAAGTACATCAGA T	63	2257
874675	Н/Д	Н/Д	24888	24907	CCATCCCAGATAACACGGC G	133	2258
874699	Н/Д	Н/Д	28082	28101	AAAGACTTTGAAATCTCAC A	21	2259
874723	Н/Д	Н/Д	30895	30914	TGCATGCCTGCCTTCTCTAC	74	2260
874747	Н/Д	Н/Д	32353	32372	TTCATAAGGTTGTGGAATT	93	2261
874771	Н/Д	Н/Д	33816	33835	CGTATGTTTGTCTGTCTTAT	8	2262

874795	Н/Д	Н/Д	36992	37011	GGTGCAGCCTGTAGTCTCA G	69	2263
874819	Н/Д	Н/Д	38371	38390	TCCACATATATATGTAGAAT	85	2264
874843	Н/Д	Н/Д	41450	41469	AATCACTCGAGATTAAAAA C	67	2265
874867	Н/Д	Н/Д	43533	43552	TATAAAAAAACAGTACAGT A	70	2266
874891	Н/Д	Н/Д	44605	44624	ATAGAATATAATACAACCT A	70	2267
874915	Н/Д	Н/Д	46475	46494	CAAAATAAAAAGCATAAAG A	124	2268
874939	Н/Д	Н/Д	48160	48179	TGTCATACTGTATTGTTTTA	16	2269
874963	Н/Д	Н/Д	50170	50189	CTCAAAACCTTGTCTCATA	54	2270
874987	Н/Д	Н/Д	52570	52589	GAAACCCATAGCTCACACC C	120	2271
875011	Н/Д	Н/Д	55273	55292	CAGCTACAACACTCAACT C	78	2272
875035	Н/Д	Н/Д	57555	57574	AAAATTAATTTTTAAAAGA A	95	2273
875059	Н/Д	Н/Д	60014	60033	ACAAGTTATGTTTTAATTCT	99	2274
875083	Н/Д	Н/Д	62546	62565	ATTAGCTTCTGGATCAGG A	30	2275
875107	Н/Д	Н/Д	64341	64360	AGATGCGGTGGCTCATGGC T	71	2276
875131	Н/Д	Н/Д	67056	67075	GGTAAAAAGACACTACAT A	79	2277
875155	Н/Д	Н/Д	69693	69712	TGTTGGCATAGTAACATAC A	55	2278
875179	Н/Д	Н/Д	71660	71679	AAATCAGCCTTTTCTCAAAC	78	2279
875203	Н/Д	Н/Д	72969	72988	TGGTTTTAAAATTCACCAA	115	2280
875227	Н/Д	Н/Д	74793	74812	GAAGCCATTCTAAGTGGTTT	84	2281
875251	Н/Д	Н/Д	77332	77351	ATATGTTACAAATCTCTTT	73	2282
875275	Н/Д	Н/Д	79658	79677	TAAAGGTTGTAATCCATCCC	46	2283
875299	Н/Д	Н/Д	81847	81866	ATATAATAACAATACACCG T	66	2284
875323	Н/Д	Н/Д	83010	83029	CACAAAGTTTAACAGATGC G	47	2285
875347	Н/Д	Н/Д	84815	84834	TGGTTCCTTACAATTATCTA	26	2286
875371	Н/Д	Н/Д	86056	86075	TAAGATTGCAAAGCTAACT T	65	2287
875395	Н/Д	Н/Д	88869	88888	CTGTCAGCATATTCCTTATG	62	2288

044985

875419	Н/Д	Н/Д	91453	91472	CCTTTGTAACACAGACT A	43	2289
875443	Н/Д	Н/Д	93030	93049	TCTATTTTTGGTCAAGACAG	74	2290
875467	Н/Д	Н/Д	96143	96162	AAGACAACCTCAATTTTAA A	167	2291
875491	Н/Д	Н/Д	98116	98135	TTAGAAAGTTCACCTCTTTA	87	2292
875515	Н/Д	Н/Д	99926	99945	ACAAAAATCTTTAGTAGAG G	88	2293
875539	Н/Д	Н/Д	102868	102887	AAAACGGGAGGAATCATT T	113	2294
875563	Н/Д	Н/Д	106187	106206	ATAGATTTTGAGACAAAGT C	103	2295
875587	Н/Д	Н/Д	109530	109549	GGCCATGGCAGTGCTTGTGT	103	2296
875611	Н/Д	Н/Д	111837	111856	AAGACCAATGGCTGGACC A	89	2297
875635	Н/Д	Н/Д	113885	113904	TATTCTAGCATGCAGTAATT	62	2298
875659	Н/Д	Н/Д	116005	116024	CCTAAAGAGTGCTTGGTGTC	68	2299
875683	Н/Д	Н/Д	119112	119131	TTAGAATGTGACTCTCCCAT	55	2300
875707	Н/Д	Н/Д	121601	121620	ATCTAAAGAGGATAAAATCT A	114	2301
875731	Н/Д	Н/Д	125371	125390	AAGTATTTGAACATAATCC A	51	2302
875755	Н/Д	Н/Д	128357	128376	AAAAAAAAATCCAGAAGTT T	81	2303
875779	Н/Д	Н/Д	130588	130607	GCATTATGAAATCGCTTCTC	45	2304
875803	Н/Д	Н/Д	132506	132525	CCATAATCTCATTCTCATAG	31	2305
875827	Н/Д	Н/Д	134571	134590	AGAACATGCTTAAGCAGAT T	59	2306
875851	Н/Д	Н/Д	137089	137108	GGCACAAGGAAAATATTGT T	53	2307
875875	Н/Д	Н/Д	139090	139109	GACCAAACCATCATAAAAT G	64	2308
875899	Н/Д	Н/Д	141630	141649	AAAAATTTATTTTGAATAA	98	2309
875923	Н/Д	Н/Д	143668	143687	GAGTGCCCCAGCCCTTGG A	106	2310
875947	Н/Д	Н/Д	145860	145879	GATATTTTAAAGGTCTCAGT	37	2311
875971	Н/Д	Н/Д	147316	147335	TTACTTGGACCTCTGTTCAT	84	2312
875995	Н/Д	Н/Д	148812	148831	TTGTAAGTAAAAAGAAAA G	104	2313

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	15	32
937361	893	912	45747	45766	TTGTACTGTTTCGACCTC	56	2314
937371	2359	2378	91243	91262	GCTCTGTTTCGATGCAGGACT	43	2315
937383	4394	4413	149145	149164	GTTCATGACTTTC AAGGGTT	10	2316
937394	4414	4433	149165	149184	CTCTTTTGCTAGCTGATGT	32	2317
937418	Н/Д	Н/Д	4092	4111	TCCTTCTCCCTTTGAACAC	59	2318
937430	Н/Д	Н/Д	4535	4554	TGGCTAAGTAGTGTGGG A	4	2319
937442	Н/Д	Н/Д	4776	4795	AATCTAATTTTAAGCCTAG	65	2320
937454	Н/Д	Н/Д	6855	6874	CTTTCAGATGAAAAAGAAA G	99	2321
937466	Н/Д	Н/Д	9235	9254	GGTAACAGTAACATCATAG A	13	2322
937478	Н/Д	Н/Д	10346	10365	ATGATCTTGTGTATATATTA	9	2323
937490	Н/Д	Н/Д	11385	11404	CGTAAGTACAGAACCACAT A	34	2324
937502	Н/Д	Н/Д	16613	16632	CTAATGTGTTTCACAATCTA	58	2325
937514	Н/Д	Н/Д	17511	17530	TTCTGGACACCAAGGTGGG T	80	2326
937526	Н/Д	Н/Д	19926	19945	CATTACGACCATTCTGCTCA	31	2327

937538	Н/Д	Н/Д	21223	21242	GAATTCGAGGTTACACAGT T	45	2328
937550	Н/Д	Н/Д	23395	23414	TTGTCTACAGTAGCATAACAG	47	2329
937562	Н/Д	Н/Д	27188	27207	CTCTGTCGCCTGGGATGGTA	89	2330
937574	Н/Д	Н/Д	28086	28105	AAGCAAAGACTTTGAAATC T	38	2331
937586	Н/Д	Н/Д	28814	28833	AGTGAGTTCCACTCTAAT	73	2332
937598	Н/Д	Н/Д	29042	29061	CAGTAATTAAGAATAAAAT G	134	2333
937610	Н/Д	Н/Д	32328	32347	ATATTCCATACAGATCGCAT	19	2334
937622	Н/Д	Н/Д	32798	32817	CTTCTTGTTGTTGTTTACAT	22	2335
937634	Н/Д	Н/Д	32811	32830	TTCCAATTCAGACTTCTTG	15	2336
937646	Н/Д	Н/Д	33812	33831	TGTTTGTCTGTCTTATTCAC	31	2337
937658	Н/Д	Н/Д	36314	36333	GTGCTCTCTTTCGCGCTGTG	22	2338
937670	Н/Д	Н/Д	36853	36872	TGAATCAGTATTTACTACTT	37	2339
937682	Н/Д	Н/Д	38658	38677	AATGGGATAAATATATACA A	75	2340
937694	Н/Д	Н/Д	41726	41745	AAGAGTTAATGATGCTTTCA	29	2341
937706	Н/Д	Н/Д	45475	45494	AAGTAAAATAGCCTACTGG A	78	2342
937718	Н/Д	Н/Д	48284	48303	AATACTTAAGTCACTTACAT	92	2343
937730	Н/Д	Н/Д	49049	49068	AAAAATCCTCATATCTAAAT	98	2344
937742	Н/Д	Н/Д	49167	49186	TGTTAGGAATTTTCTAGCTC	24	2345
937754	Н/Д	Н/Д	50792	50811	TCCAAGTAACAGTGTAGAA G	4	2346
937766	Н/Д	Н/Д	52956	52975	CAGTTGCCAATTCTGAGAC A	73	2347
937778	Н/Д	Н/Д	55537	55556	AGTAATTCTTCAGACTAAAT	103	2348
937790	Н/Д	Н/Д	57468	57487	AGTTTCACTAGGTTCTCAAA	41	2349
937802	Н/Д	Н/Д	58557	58576	TCTTTCTTTAATCTCAATA	50	2350
937814	Н/Д	Н/Д	60511	60530	TTTGTTTAATCACAGTTT	65	2351
937826	Н/Д	Н/Д	63945	63964	AACAAACAGAGAGGAACTG C	68	2352
937838	Н/Д	Н/Д	68930	68949	AGAATCCACAGATCCAGGT G	46	2353
937850	Н/Д	Н/Д	69823	69842	ATGGGCCCTTCAATATTTT	75	2354
937862	Н/Д	Н/Д	73009	73028	GAAAACACAGAAGTGTGAT T	100	2355
937874	Н/Д	Н/Д	74344	74363	CAGTACTGTAAGTTGCCACT	78	2356
937886	Н/Д	Н/Д	81784	81803	ATTTCTTTAAATACCTAGT	55	2357
937898	Н/Д	Н/Д	82355	82374	ACTATCAACTGCCACTGCTG	77	2358

044985

937910	Н/Д	Н/Д	82849	82868	TGGCTCCAATATCGCAAT G	43	2359
937922	Н/Д	Н/Д	82961	82980	ATGGCTGATTCCATCAATCT	76	2360
937934	Н/Д	Н/Д	83785	83804	ACATAGGTTAGAATTTTCCA	10	2361
937946	Н/Д	Н/Д	83992	84011	GTTTCTTTTACTTAAGTTGC	21	2362
937958	Н/Д	Н/Д	84403	84422	CATATATTTCTCAGCCCCCT	54	2363
937970	Н/Д	Н/Д	84703	84722	TAGAGTTTGTGACTCCTGTG	83	2364
937982	Н/Д	Н/Д	84773	84792	TGAACCCAGAACTCAGTTT G	74	2365
937994	Н/Д	Н/Д	84921	84940	TAAATCACAATAATTCCTAC	100	2366
938006	Н/Д	Н/Д	85155	85174	TTGATTTGTGATAAGTTTTA	45	2367
938018	Н/Д	Н/Д	85199	85218	CAAAAATGATTTCTTGTACA	74	2368
938030	Н/Д	Н/Д	95476	95495	TTAACGGTTGCTTAGGGTTG	24	2369
938042	Н/Д	Н/Д	97620	97639	AGACTTTTTATGTTGCTCCT	15	2370
938054	Н/Д	Н/Д	98577	98596	AGCAATTCTTACACAAATA A	67	2371
938066	Н/Д	Н/Д	100145	100164	TCAGTATAGGCAAACCAAT T	82	2372
938078	Н/Д	Н/Д	107363	107382	AAGTTAAAAAGCGGGCAGA T	64	2373
938090	Н/Д	Н/Д	111222	111241	CTGGGCCTAGTCAGCTTGG A	92	2374
938102	Н/Д	Н/Д	118404	118423	ACCCAAAAAACACATTGA G	83	2375
938114	Н/Д	Н/Д	119032	119051	CAAAAAGTTCCCATTCATT	50	2376
938126	Н/Д	Н/Д	123992	124011	CAATATTCTGAGAAAGGAC T	53	2377
938138	Н/Д	Н/Д	125932	125951	TAATTATAGAGTTCATATGG	54	2378
938150	Н/Д	Н/Д	129788	129807	TТАCTTATTACCTTCCTGTA	61	2379
938162	Н/Д	Н/Д	130897	130916	AAAAAAGCAGACTGCCTAT T	107	2380
938174	Н/Д	Н/Д	132166	132185	TTTTTGCTTATTATTCTCAC	11	2381
938186	Н/Д	Н/Д	132523	132542	CATGTAGTTACATGTAACCA	40	2382
938198	Н/Д	Н/Д	133814	133833	GGCTGTTTCAAACCAATG A	42	2383

938210	Н/Д	Н/Д	135083	13510 2	GGTCAAGGTCAATACTTTTT	7	2384
938222	Н/Д	Н/Д	137933	13795 2	GCTGTCCAAGATAATGACC T	82	2385
938234	Н/Д	Н/Д	139269	13928 8	TTAATTTGTAAC TAGGTTTT	73	2386
938246	Н/Д	Н/Д	141230	14124 9	CCCCTACTGTAAACCATTA	112	2387
938258	Н/Д	Н/Д	144253	14427 2	ATGTCTGACAACCTCCATCG	92	2388
938270	Н/Д	Н/Д	146666	14668 5	CAGAACCTAAACTTTGCAG G	57	2389

Таблица 33

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCTTGC	18	32
937362	894	913	45748	45767	CTTGTACTGTTTCGACCT	36	2390
937372	2455	2474	91725	91744	GTTTCATTGGGTTTAATATT	21	2391
937384	4395	4414	149146	14916 5	TGTTTCATGACTTTCAAGGGT	18	2392
937395	4415	4434	149166	14918 5	ACTTCTTTTGCTAGCTGATG	21	2393
937407	Н/Д	Н/Д	3132	3151	GGGAGGCCCGCCGCTCCCT C	108	2394
937419	Н/Д	Н/Д	4093	4112	TTTCCTTCTCCCTTTGAACA	50	2395
937431	Н/Д	Н/Д	4652	4671	ACATCCTTTTCTATAAAAAGT	53	2396
937443	Н/Д	Н/Д	4898	4917	GAAAAATCTAAATTAACCT T	97	2397
937455	Н/Д	Н/Д	6965	6984	GGAATGTAGAAGAAGAAGA G	72	2398
937467	Н/Д	Н/Д	9927	9946	GAGTTTTTGCCTTCCATTTT	12	2399
937479	Н/Д	Н/Д	10347	10366	CATGATCTTGTGTATATATT	13	2400
937491	Н/Д	Н/Д	12994	13013	ACAGCTGTGACAAGTTTTCA	63	2401
937503	Н/Д	Н/Д	16634	16653	AAAAATGCTTGTGCATAATCC	44	2402

937515	Н/Д	Н/Д	18265	18284	AAGTGCCAACCATTCAAGA A	31	2403
937527	Н/Д	Н/Д	19927	19946	TCATTACGACCATTCTGCTC	70	2404
937539	Н/Д	Н/Д	21520	21539	TGACCAATGCTCCTCTCTGC	53	2405
937551	Н/Д	Н/Д	24044	24063	AACCAGTAAGTTAAGGTAA A	65	2406
937563	Н/Д	Н/Д	27762	27781	CCAGAAAAAATGGCCACTA C	58	2407
937575	Н/Д	Н/Д	28087	28106	AAAGCAAAGACTTTGAAAT C	90	2408
937587	Н/Д	Н/Д	28884	28903	TGTTCAAGTGTCTTCTAGCC	41	2409
937599	Н/Д	Н/Д	30084	30103	CAGTGAGGAAGGAGACCAT C	51	2410
937611	Н/Д	Н/Д	32330	32349	TAATATTCCATACAGATCGC	12	2411
937623	Н/Д	Н/Д	32799	32818	ACTTCTTGTGTTGTTTACA	24	2412
937635	Н/Д	Н/Д	32812	32831	CTTCCAATTCAGACTTCTT	20	2413
937647	Н/Д	Н/Д	33813	33832	ATGTTTGTCTGTCTTATCA	22	2414
937659	Н/Д	Н/Д	36315	36334	TGTGCTCTTTGCGCCTGT	27	2415
937671	Н/Д	Н/Д	36854	36873	ATGAATCAGTATTTACTACT	42	2416
937683	Н/Д	Н/Д	38876	38895	GCATCACTACTTGGTAACA C	15	2417
937695	Н/Д	Н/Д	42730	42749	TTTACCATTCTGTCTACTTT	70	2418
937707	Н/Д	Н/Д	45616	45635	AGAGCTCACCTAATATTA G	105	2419
937719	Н/Д	Н/Д	48304	48323	CTTCAGATACCGAATTACAT	61	2420
937731	Н/Д	Н/Д	49069	49088	TATTATCCATTCCATCATTT	55	2421
937743	Н/Д	Н/Д	49174	49193	TAAAATTTGTAGGAATTCT	87	2422
937755	Н/Д	Н/Д	50918	50937	AGAACACTGTGCTTTCATCA	38	2423
937767	Н/Д	Н/Д	52985	53004	CAAATGATAACAGCAGAGA C	100	2424
937779	Н/Д	Н/Д	55654	55673	AGAAGATAAATTTGTAGAT A	82	2425
937791	Н/Д	Н/Д	57469	57488	CAGTTTCACTAGGTTCTCAA	14	2426
937803	Н/Д	Н/Д	58599	58618	ATTCTGTTTAGCTTTCATT	37	2427
937815	Н/Д	Н/Д	61017	61036	TTTCTACTTTCCAGTTTG	63	2428
937827	Н/Д	Н/Д	64531	64550	CAGGATTATGTATAAATCA A	41	2429
937839	Н/Д	Н/Д	68933	68952	TTGAGAATCCACAGATCCA G	78	2430
937851	Н/Д	Н/Д	69849	69868	GGGATTCTTAGCCTTTTCT	73	2431
937863	Н/Д	Н/Д	73122	73141	AATGCTACATTTAATCTTA	71	2432

937875	Н/Д	Н/Д	74437	74456	CCCATAGGGTACCACCTAC T	95	2433
937887	Н/Д	Н/Д	81832	81851	ACCGTCTCACACAGACCTT G	66	2434
937899	Н/Д	Н/Д	82395	82414	TTAGCATGACATGCCAAGT C	58	2435
937911	Н/Д	Н/Д	82850	82869	ATGGCTCCAATATCGGCAA T	39	2436
937923	Н/Д	Н/Д	82991	83010	GTGCTCATTCTCATCCCACT	29	2437
937935	Н/Д	Н/Д	83786	83805	CACATAGGTTAGAATTTTCC	24	2438
937947	Н/Д	Н/Д	84055	84074	ACAAGATATATTCAACCTA G	35	2439
937959	Н/Д	Н/Д	84404	84423	TCATATATTTCTCAGCCCCC	51	2440
937971	Н/Д	Н/Д	84743	84762	AAGCAAGTCCCATTTAAGT A	26	2441
937983	Н/Д	Н/Д	84800	84819	ATCTATGATTTTCATCAGGT	6	2442
937995	Н/Д	Н/Д	84951	84970	ATATAACATACACTAGATA A	99	2443
938007	Н/Д	Н/Д	85169	85188	TTGAGGACAGTCATTTGATT	57	2444
938019	Н/Д	Н/Д	85287	85306	CACCTGACAGAACAAATGA T	103	2445
938031	Н/Д	Н/Д	95719	95738	AGAACACCACAAATAGCTA C	67	2446
938043	Н/Д	Н/Д	97622	97641	TAAGACTTTTTATGTTGCTC	6	2447
938055	Н/Д	Н/Д	98657	98676	ATGTATAGAGGCCAACATT C	85	2448
938067	Н/Д	Н/Д	100218	100237	AACAAGCTAAAGAGAAACC T	114	2449
938079	Н/Д	Н/Д	108591	108610	GTCTCTCAATAGCAGAAAT G	89	2450
938091	Н/Д	Н/Д	111368	111387	TGGGCAGTCTATACGGAAT T	52	2451
938103	Н/Д	Н/Д	118784	118803	CGAAAATTAAGAGTTTTAG T	83	2452
938115	Н/Д	Н/Д	119033	119052	ACAAAAAGTCCCATTGCA T	56	2453
938127	Н/Д	Н/Д	124091	124110	AAGCATGAACCTTAAGAGA A	58	2454
938139	Н/Д	Н/Д	126290	126309	AAAAGTTACCACAATATGA A	86	2455

938151	Н/Д	Н/Д	129789	12980 8	GTTACTTATTACCTTCCTGT	14	2456
938163	Н/Д	Н/Д	131674	13169 3	GTTCATCTTTTCCTTCAGAT	10	2457
938175	Н/Д	Н/Д	132167	13218 6	TTTTTTGCTTATTATTCTCA	19	2458
938187	Н/Д	Н/Д	132524	13254 3	CCATGTAGTTACATGTAACC	48	2459
938199	Н/Д	Н/Д	133894	13391 3	CCCCTGCTCTTCAAATGGA	68	2460
938211	Н/Д	Н/Д	136171	13619 0	AGAGTAGATGTGAGGCTGG G	105	2461
938223	Н/Д	Н/Д	137934	13795 3	TGCTGTCCAAGATAATGAC C	85	2462
938235	Н/Д	Н/Д	139270	13928 9	TTAATTTGTAAC TAGGTTT	42	2463
938247	Н/Д	Н/Д	141590	14160 9	AAGTAGCTAATACGGTGGGA C	30	2464
938259	Н/Д	Н/Д	144271	14429 0	GGAGCATGTACACAACCGA T	108	2465
938271	Н/Д	Н/Д	146726	14674 5	GACCAAACCGGCTTCCCTC C	94	2466

Таблица 34

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	21	32
937363	1075	1094	49249	49268	TTCTCATGTGCGGCATCAAG	35	2467
937373	2456	2475	91726	91745	TGTTTCATTGGGTTTAATAT	33	2468
937385	4396	4415	149147	14916 6	GTGTTTCATGACTTTCAAGGG	11	2469
937396	4416	4435	149167	14918 6	TACTTCTTTTGCTAGCTGAT	23	2470
937408	Н/Д	Н/Д	3161	3180	CGAGAACCCCTCCCAACAC G	128	2471
937420	Н/Д	Н/Д	4094	4113	GTTCCTTCTCCCTTTGAAC	14	2472

044985

937432	Н/Д	Н/Д	4744	4763	CTTAATAACCTTAGTTTTAA	102	2473
937444	Н/Д	Н/Д	5108	5127	TAAGTGAGGAGATTCTAGA A	56	2474
937456	Н/Д	Н/Д	7006	7025	GTAACAATTGTAAATCCAT A	10	2475
937468	Н/Д	Н/Д	9928	9947	AGAGTTTTTGCCTTCCATTT	9	2476
937480	Н/Д	Н/Д	10348	10367	GCATGATCTTGTGTATATAT	8	2477
937492	Н/Д	Н/Д	13405	13424	TCACTTGACACAACCTTCAG G	58	2478
937504	Н/Д	Н/Д	17153	17172	ATTACAATGCGGTATATATA	32	2479
937516	Н/Д	Н/Д	18278	18297	TGACCAAGCAGTTAAGTGC C	45	2480
937528	Н/Д	Н/Д	19929	19948	CATCATTACGACCATTCTGC	42	2481
937540	Н/Д	Н/Д	22556	22575	ACAGTTTAGCAATTACTTTT	23	2482
937552	Н/Д	Н/Д	24447	24466	GCAAAATTTTCCAAACAAG T	13	2483
937564	Н/Д	Н/Д	28019	28038	AAAGGCAATTTCTTAATTT	47	2484
937576	Н/Д	Н/Д	28162	28181	GCTCCCAGCCTTCTTCACTG	76	2485
937588	Н/Д	Н/Д	28885	28904	TTGTTCAAGTGCCTTCTAGC	24	2486
937600	Н/Д	Н/Д	30151	30170	CTCGAATGGCAGAACAATG A	57	2487
937612	Н/Д	Н/Д	32331	32350	GTAATATTCCATACAGATCG	33	2488
937624	Н/Д	Н/Д	32800	32819	GACTTCTTGTGTGTTTAC	21	2489
937636	Н/Д	Н/Д	32813	32832	TCTCCAATTCAGACTTCT	24	2490
937648	Н/Д	Н/Д	33814	33833	TATGTTTGTCTGTCTTATTC	32	2491
937660	Н/Д	Н/Д	36316	36335	ATGTGCTCTCTTTCGCGCTG	41	2492
937672	Н/Д	Н/Д	36855	36874	CATGAATCAGTATTTACTAC	35	2493
937684	Н/Д	Н/Д	41272	41291	GGGACTAGAGCATCCATAA A	52	2494
937696	Н/Д	Н/Д	43208	43227	TGCTTTTAATAGTTGCCAAA	43	2495
937708	Н/Д	Н/Д	47531	47550	TACCCCAAGGCAGTTTATC	109	2496
937720	Н/Д	Н/Д	48512	48531	GAACTCTTGAAATCTTCAG	37	2497
937732	Н/Д	Н/Д	49142	49161	GGTACCAGTTCTTATATGCC	67	2498
937744	Н/Д	Н/Д	49194	49213	TACTCCAAACCTTTACAAA A	94	2499
937756	Н/Д	Н/Д	50938	50957	ATTTGAGAAGATTCAAAAA C	84	2500
937768	Н/Д	Н/Д	53154	53173	CTTAATAATTTGACAGACTA	64	2501
937780	Н/Д	Н/Д	55995	56014	ACTAAAACCAGAGGAAAAA T	89	2502
937792	Н/Д	Н/Д	57472	57491	ACACAGTTTCACTAGGTTCT	11	2503

044985

937804	Н/Д	Н/Д	58742	58761	AGTTATTGTTCTGACTTTGG	14	2504
937816	Н/Д	Н/Д	61164	61183	GCAAGCTGATAGACAATCA T	71	2505
937828	Н/Д	Н/Д	65549	65568	TAAACAACAGTGGCCACTG A	92	2506
937840	Н/Д	Н/Д	69102	69121	GTTCTATAGGTGCTTAAGTC	38	2507
937852	Н/Д	Н/Д	69978	69997	CACAGTTAAGGGTGCAGGA T	45	2508
937864	Н/Д	Н/Д	73447	73466	AAATTAAGCTCGAAGCAG C	92	2509
937876	Н/Д	Н/Д	74496	74515	GGCAATGATGGCACTAGG A	51	2510
937888	Н/Д	Н/Д	81875	81894	TACCTAAGCTATATTAAG G	96	2511
937900	Н/Д	Н/Д	82425	82444	TCACCCATCTCCTTCCAAC	86	2512
937912	Н/Д	Н/Д	82851	82870	CATGGCTCCAATATCGGCA A	35	2513
937924	Н/Д	Н/Д	83053	83072	TCTAACCTCTGGACTGTCCC	68	2514
937936	Н/Д	Н/Д	83787	83806	GCACATAGGTTAGAATTTTC	4	2515
937948	Н/Д	Н/Д	84087	84106	TATCCCTGATTTATGGAAAA	79	2516
937960	Н/Д	Н/Д	84405	84424	ATCATATATTCTCAGCCCC	39	2517
937972	Н/Д	Н/Д	84753	84772	GAATCTTATTAAGCAAGTCC	8	2518
937984	Н/Д	Н/Д	84810	84829	CCTTACAATTATCTATGATT	48	2519
937996	Н/Д	Н/Д	85039	85058	CTATACACACTATTGAAGA A	58	2520
938008	Н/Д	Н/Д	85179	85198	TTTTAACCCCTTTGAGGACAG	51	2521
938020	Н/Д	Н/Д	85288	85307	ACACCTGACAGAACAAATG A	91	2522
938032	Н/Д	Н/Д	95819	95838	CAACTCCTAGGTAGGTACA C	41	2523
938044	Н/Д	Н/Д	97623	97642	ATAAGACTTTTTATGTTGCT	18	2524
938056	Н/Д	Н/Д	98775	98794	AAACACTTTATAGGCAATA T	56	2525
938068	Н/Д	Н/Д	101519	101538	AATCAGTTTATTGAAGGAA T	88	2526
938080	Н/Д	Н/Д	108675	108699	GAGACTGCAATAATTATTA G	85	2527
938092	Н/Д	Н/Д	112470	112489	GTTTCTCAGTAAAGTGCAG	86	2528
938104	Н/Д	Н/Д	118926	118945	ACCCACTTCTTCTCAGAAT	87	2529

938116	Н/Д	Н/Д	119657	11967 6	CAAAAGCATTACTCATTGC C	61	2530
938128	Н/Д	Н/Д	124624	12464 3	ATACAATACAGTCAACTGA A	112	2531
938140	Н/Д	Н/Д	127721	12774 0	AAAAACTAAGGGAAAAACT G	85	2532
938152	Н/Д	Н/Д	129791	12981 0	TTGTACTTATTACCTTCCT	27	2533
938164	Н/Д	Н/Д	131723	13174 2	GTAGAAACTATTTGCCAAA A	44	2534
938176	Н/Д	Н/Д	132216	13223 5	AAGTTGATCTACACAAATTT	69	2535
938188	Н/Д	Н/Д	132525	13254 4	CCCATGTAGTTACATGTAAC	46	2536
938200	Н/Д	Н/Д	133952	13397 1	GTTTTGTTGCAACATTTC	50	2537
938212	Н/Д	Н/Д	136441	13646 0	TATTTGAGTGATTTAAATA	91	2538
938224	Н/Д	Н/Д	138034	13805 3	TACCTTAAAAGTTCATTTC	64	2539
938236	Н/Д	Н/Д	139272	13929 1	TGTTTAATTTGTAAGTAGGT	20	2540
938248	Н/Д	Н/Д	142489	14250 8	TCTGAATGTTTTAAGAGTA	37	2541
938260	Н/Д	Н/Д	145644	14566 3	GAAAGTTGGCTAAAGCTGG T	84	2542
938272	Н/Д	Н/Д	146738	14675 7	CTGGCCACACGGACCAAAA C	100	2543

Таблица 35

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708151	1084	1103	49258	49277	TCTGACTTTTCTCATGTGC	50	2544
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	32	32
937375	2467	2486	91737	91756	AAGCTAGGTGATGTTTCATT	55	2545

044985

937387	4399	4418	149150	149169	GATGTGTTTCATGACTTTCAA	36	2546
937398	4419	4438	149170	149189	TGTTACTTCTTTTGCTAGCT	49	2547
937410	Н/Д	Н/Д	3453	3472	CGATCTTTCCCAGGACTCGG	87	2548
937422	Н/Д	Н/Д	4526	4545	AGTGTTTGGGATGCTTCAGA	6	2549
937434	Н/Д	Н/Д	4746	4765	AACTTAATAACCTTAGTTTT	86	2550
937446	Н/Д	Н/Д	5301	5320	CACTTCTGAAAGTCATGAA A	53	2551
937458	Н/Д	Н/Д	7351	7370	AATTTAAATGGAAGCATGA T	82	2552
937470	Н/Д	Н/Д	9930	9949	TTAGAGTTTTTGCTTCCAT	5	2553
937482	Н/Д	Н/Д	10351	10370	ACAGCATGATCTTGTGTATA	30	2554
937494	Н/Д	Н/Д	13774	13793	GTTAGCTATTAATCATGGCA	20	2555
937506	Н/Д	Н/Д	17155	17174	GAATTACAATGCGGTATAT A	22	2556
937518	Н/Д	Н/Д	18682	18701	CCAGTATCTCAGTTTTTTTT	35	2557
937530	Н/Д	Н/Д	19932	19951	GCGCATCATTACGACCATTC	50	2558
937542	Н/Д	Н/Д	23248	23267	ATTTTTACTCACTTTTTCTA	80	2559
937554	Н/Д	Н/Д	24984	25003	ATAAACACAGGGTAGGCCA G	96	2560
937566	Н/Д	Н/Д	28077	28096	CTTTGAAATCTCACAAGGTT	60	2561
937578	Н/Д	Н/Д	28492	28511	GGATTGTTTTCTTCATTATT	16	2562
937590	Н/Д	Н/Д	28887	28906	TCTGTTCAGTGCCTTCTA	21	2563
937602	Н/Д	Н/Д	30535	30554	AAATAACTTGCCTTACATCA	62	2564
937614	Н/Д	Н/Д	32333	32352	AAGTAATATTCCATACAGA T	34	2565
937626	Н/Д	Н/Д	32802	32821	CAGACTTCTTGTGTGTTGTTT	28	2566
937638	Н/Д	Н/Д	32815	32834	GTTCTTCCAATTTTCAGACTT	34	2567
937650	Н/Д	Н/Д	35590	35609	AAATGTTTTCATAACTGCTA	54	2568
937662	Н/Д	Н/Д	36318	36337	ACATGTGCTCTCTTTCGCC	76	2569
937674	Н/Д	Н/Д	37450	37469	AACAACCAAGCTTGGCAAA A	67	2570
937686	Н/Д	Н/Д	41274	41293	GAGGGACTAGAGCATCCAT A	53	2571
937698	Н/Д	Н/Д	43423	43442	CCACTGAAGTCTAAATTCTT	82	2572
937710	Н/Д	Н/Д	47568	47587	TTTATCCACATTTTAACTTC	74	2573
937722	Н/Д	Н/Д	48559	48578	TTCACAAACAAAACAATAA A	97	2574
937734	Н/Д	Н/Д	49148	49167	CATCAAGGTACCAGTTCTTA	22	2575
937746	Н/Д	Н/Д	49874	49893	ATTTTTCTCTAAAGTTCTAA	76	2576

044985

937758	Н/Д	Н/Д	51327	51346	AGGAATGGACTATCACAAA C	40	2577
937770	Н/Д	Н/Д	54510	54529	TTCCCCAGCAGCCGAGTGT G	83	2578
937782	Н/Д	Н/Д	56810	56829	TAATGGCTAGAAGAATTCA G	83	2579
937794	Н/Д	Н/Д	57474	57493	GTACACAGTTTCACTAGGTT	4	2580
937806	Н/Д	Н/Д	58825	58844	CACACAGTATTTTTTATCG	72	2581
937818	Н/Д	Н/Д	61266	61285	CTACTTGTTTTACTTAAACC	86	2582
937830	Н/Д	Н/Д	67096	67115	TCCAGAAAAGTTTAATGCA T	94	2583
937842	Н/Д	Н/Д	69104	69123	GAGTTCTATAGGTGCTTAAG	30	2584
937854	Н/Д	Н/Д	71512	71531	CTATATAAAGTATCAGTATA	153	2585
937866	Н/Д	Н/Д	73688	73707	AACCTACCTAAGATCCTG A	86	2586
937878	Н/Д	Н/Д	74727	74746	AAGTTCAGGCCCTACAGTA T	87	2587
937890	Н/Д	Н/Д	81996	82015	GGATTGCTACCGTGATATA	30	2588
937902	Н/Д	Н/Д	82458	82477	GTCTCAGCCAGTCCTCAATG	39	2589
937914	Н/Д	Н/Д	82854	82873	TTCATGGCTCCAATATCGG	39	2590
937926	Н/Д	Н/Д	83415	83434	TGGTCAAAATACTTGCCTCC	95	2591
937938	Н/Д	Н/Д	83790	83809	GTTGCACATAGGTTAGAATT	12	2592
937950	Н/Д	Н/Д	84162	84181	CACTCTTTTCCCACAAAGTT	57	2593
937962	Н/Д	Н/Д	84408	84427	AGTATCATATATTTCTCAGC	20	2594
937974	Н/Д	Н/Д	84755	84774	TGGAATCTTATTAAGCAAGT	28	2595
937986	Н/Д	Н/Д	84812	84831	TTCCTTACAATTATCTATGA	56	2596
937998	Н/Д	Н/Д	85050	85069	TAAATTAGGATCTATACACA	75	2597
938010	Н/Д	Н/Д	85181	85200	CATTTTAACCCTTTGAGGAC	83	2598
938022	Н/Д	Н/Д	92150	92169	AGTAATGCTTATTTTCTAAA	40	2599
938034	Н/Д	Н/Д	96348	96367	AAACAGTATTTTCTTAGATA	104	2600
938046	Н/Д	Н/Д	97625	97644	AGATAAGACTTTTTATGTTG	58	2601
938058	Н/Д	Н/Д	99151	99170	TAACTCATGGCAACCACC G	86	2602
938070	Н/Д	Н/Д	104058	10407 7	TACATCTTAACAGAATAAA A	95	2603
938082	Н/Д	Н/Д	109341	10936 0	CCCTCTAATGCATGTATGGC	76	2604
938094	Н/Д	Н/Д	112723	11274 2	ACTATAAACTAACAATAAC A	88	2605
938106	Н/Д	Н/Д	119023	11904 2	CCCATTGCATTGTTTTAAGT	30	2606

938118	Н/Д	Н/Д	120014	12003 3	TGAAAATCTAAGGCCACAT G	87	2607
938130	Н/Д	Н/Д	124891	12491 0	AGTATATGATGACCTCAAT G	36	2608
938142	Н/Д	Н/Д	127923	12794 2	ACTCCTCACTGAAAAGTACA C	76	2609
938154	Н/Д	Н/Д	129793	12981 2	CTTTGTTACTTATTACCTTC	40	2610
938166	Н/Д	Н/Д	132157	13217 6	ATTATTCTCACATATAAATA	118	2611
938178	Н/Д	Н/Д	132322	13234 1	TTTGAAGCAATCCATTAATT	67	2612
938190	Н/Д	Н/Д	132527	13254 6	TGCCCATGTAGTTACATGTA	64	2613
938202	Н/Д	Н/Д	134160	13417 9	AAGGGAATCTTGATTAAC A	48	2614
938214	Н/Д	Н/Д	136587	13660 6	CACACAATTTTGCAAAAAAC A	77	2615
938226	Н/Д	Н/Д	138442	13846 1	TGACAATATTAATGGCACA A	23	2616
938238	Н/Д	Н/Д	139274	13929 3	TGTGTTTAATTTGTAAC TAG	21	2617
938250	Н/Д	Н/Д	142909	14292 8	AGCACAGCTTTGGGAAGAG G	44	2618
938262	Н/Д	Н/Д	145801	14582 0	TCCCATGACAAAACACAC A	81	2619
938274	Н/Д	Н/Д	146800	14681 9	CCAGCCTCTGGTAGACACC T	68	2620

Таблица 36

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	20	32
937366	1563	1582	81723	81742	CTGCTGTGTATTTTCTTCC	21	2621
937378	3492	3511	136965	13698 4	TTGTCTCCTTGTGTATGGT	14	2622

044985

937390	4403	4422	149154	14917 3	AGCTGATGTGTTTCATGACTT	29	2623
937413	Н/Д	Н/Д	3946	3965	ACTACAACCCCGGCTTAGG A	65	2624
937425	Н/Д	Н/Д	4529	4548	AGTAGTGTTTGGGATGCTTC	14	2625
937437	Н/Д	Н/Д	4750	4769	ATGCAACTTAATAACCTTAG	12	2626
937449	Н/Д	Н/Д	6321	6340	CCCAACAATAGAATGGTTA A	87	2627
937461	Н/Д	Н/Д	7550	7569	TAGGCTGGTAATTTAATGTC	40	2628
937473	Н/Д	Н/Д	9934	9953	AAGCTTAGAGTTTTGCCTT	38	2629
937485	Н/Д	Н/Д	10354	10373	TACACAGCATGATCTTGTGT	85	2630
937497	Н/Д	Н/Д	14749	14768	TACTTGCTGCCAATATGTAC	83	2631
937509	Н/Д	Н/Д	17159	17178	TTTTGAATTACAATGCGGTA	14	2632
937521	Н/Д	Н/Д	18685	18704	CGGCCAGTATCTCAGTTTTT	90	2633
937533	Н/Д	Н/Д	19935	19954	TGTGCGCATCATTACGACC A	79	2634
937545	Н/Д	Н/Д	23252	23271	CTGTATTTTACTCACCTTT	32	2635
937557	Н/Д	Н/Д	26110	26129	AGTAAACATCAGCATCTCA A	30	2636
937569	Н/Д	Н/Д	28080	28099	AGACTTTGAAATCTCACAA G	45	2637
937581	Н/Д	Н/Д	28496	28515	CACCGGATTGTTTTCTTCAT	33	2638
937593	Н/Д	Н/Д	28891	28910	GAAGTCTTGTCAGTGCCT	8	2639
937605	Н/Д	Н/Д	31491	31510	TTCATATCACCTCTGACTTA	76	2640
937617	Н/Д	Н/Д	32745	32764	TGAATATTTTCTCCCTAAAA	72	2641
937629	Н/Д	Н/Д	32806	32825	ATTTGAGACTTCTTGTGT	44	2642
937641	Н/Д	Н/Д	32819	32838	TTTTGTTCTTCCAATTCAG	40	2643
937653	Н/Д	Н/Д	36308	36327	TCTTTGCGCCTGTGTCACAT	31	2644
937665	Н/Д	Н/Д	36847	36866	AGTATTTACTACTTCTGCAT	34	2645
937677	Н/Д	Н/Д	37662	37681	TGAAAATCAGAAAATGATG C	80	2646
937689	Н/Д	Н/Д	41279	41298	TTTATGAGGGACTAGAGCA T	68	2647
937701	Н/Д	Н/Д	44118	44137	AAGTACTTCACATGCAACA T	48	2648
937713	Н/Д	Н/Д	47686	47705	CAGAGGACCAACTGTACTT T	49	2649
937725	Н/Д	Н/Д	48823	48842	GTGGCTTTAAAACTAGGT A	13	2650
937737	Н/Д	Н/Д	49151	49170	GCTCATCAAGGTACCAGTT C	15	2651

044985

937749	Н/Д	Н/Д	50060	50079	TCTTCCTTAGCCTTATACTT	71	2652
937761	Н/Д	Н/Д	51975	51994	AGAGACCTGATGTCCTAAA C	53	2653
937773	Н/Д	Н/Д	55203	55222	ATAGCTATGCTACAATAAAA A	97	2654
937785	Н/Д	Н/Д	57319	57338	ATTCTTTCCATAAAAATAATG	96	2655
937797	Н/Д	Н/Д	58028	58047	ACAATTATTGTCATCGCTGA	61	2656
937809	Н/Д	Н/Д	60472	60491	TTATTTATCAGTGTGAAGTA	67	2657
937821	Н/Д	Н/Д	61630	61649	CCCTGGCAAATATGTAAAA C	88	2658
937833	Н/Д	Н/Д	67676	67695	TTAATCATTGTCTATGGTA	83	2659
937845	Н/Д	Н/Д	69108	69127	AACTGAGTTCTATAGGTGCT	42	2660
937857	Н/Д	Н/Д	71901	71920	ATAATGCCTCTGAAAAATC A	107	2661
937869	Н/Д	Н/Д	73968	73987	GAGCAGCAGGACTCAGCTG G	95	2662
937881	Н/Д	Н/Д	75978	75997	TTAAGCCACACGAAGCATT T	72	2663
937893	Н/Д	Н/Д	82143	82162	ACTCTACAGGTTATGCTAGC	66	2664
937905	Н/Д	Н/Д	82586	82605	TCCTCTCTCTTACCAGTA	50	2665
937917	Н/Д	Н/Д	82857	82876	GTTTTTCATGGCTCCAATAT	38	2666
937929	Н/Д	Н/Д	83495	83514	CACATTCATATCAGTTATGT	25	2667
937941	Н/Д	Н/Д	83793	83812	AGTGTTCACATAGGTTAG A	17	2668
937953	Н/Д	Н/Д	84288	84307	ACTCAAGAGTGTCCATTTGG	41	2669
937965	Н/Д	Н/Д	84412	84431	CTTAAGTATCATATATTTCT	78	2670
937977	Н/Д	Н/Д	84759	84778	AGTTTGAATCTTATTAAGC	37	2671
937989	Н/Д	Н/Д	84817	84836	GCTGGTTCCTTACAATTATC	10	2672
938001	Н/Д	Н/Д	85053	85072	GGGTTAATTAGGATCTATAC	23	2673
938013	Н/Д	Н/Д	85185	85204	TGTACATTTTAAACCCTTGA	61	2674
938025	Н/Д	Н/Д	92639	92658	ATGGTTGGTCTCAAAATCT	34	2675
938037	Н/Д	Н/Д	97581	97600	CATTAATGAAGGTTTACAG A	58	2676
938049	Н/Д	Н/Д	98156	98175	AAACATAAGAGAATAACAT T	94	2677
938061	Н/Д	Н/Д	99778	99797	GCATTTCTTACTATGGGTTG	28	2678
938073	Н/Д	Н/Д	105409	105428	ATAACACTAGAGGCCGGGC A	85	2679
938085	Н/Д	Н/Д	109978	109997	AGGGAAATACCTAGTCCTA G	71	2680

938097	Н/Д	Н/Д	117276	11729 5	TATCAGGCATGGAGCCACT G	71	2681
938109	Н/Д	Н/Д	119026	11904 5	GTTCCCATTCGATTGTTTТА	28	2682
938121	Н/Д	Н/Д	122563	12258 2	CCAATTCTAGGTATTTAACT	56	2683
938133	Н/Д	Н/Д	125211	12523 0	AGTAATGCACCAGTACAAT A	36	2684
938145	Н/Д	Н/Д	129289	12930 8	CCAATACCTCAAAGGATTG G	132	2685
938157	Н/Д	Н/Д	130202	13022 1	TTCCTCACACATTTCTTACA	75	2686
938169	Н/Д	Н/Д	132160	13217 9	CTTATTATTCTCACATATAA	61	2687
938181	Н/Д	Н/Д	132517	13253 6	GTTACATGTAACCATAATCT	51	2688
938193	Н/Д	Н/Д	133242	13326 1	TTGAAAGTGATAATGTGGA A	40	2689
938205	Н/Д	Н/Д	134816	13483 5	ATGATGTAGCTTAAAAAGA A	86	2690
938217	Н/Д	Н/Д	137025	13704 4	ACTGTACAATTAATAAATTA G	93	2691
938229	Н/Д	Н/Д	138943	13896 2	ATTAAGGACCTTAGCTACTT	93	2692
938241	Н/Д	Н/Д	139366	13938 5	ATCAGTCAAAAATCCTTAAT	60	2693
938253	Н/Д	Н/Д	143542	14356 1	AACCTTGGTACAAAAACCA T	77	2694
938265	Н/Д	Н/Д	146161	14618 0	CAATGTCCAAGGCCAAGCC C	99	2695
938277	Н/Д	Н/Д	147075	14709 4	AAAGGTGATTTTAGTCAGC C	43	2696

Таблица 37

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
------------------	--------------------------------	---------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------------------------	----------------------	-----------

044985

708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	20	32
760800	4404	4423	149155	149174	TAGCTGATGTGTTTCATGACT	36	2697
937367	1564	1583	81724	81743	ACTGCTGTGTATTTTTCTTC	32	2698
937379	3941	3960	147856	147875	CATTGGCGCATGGGCAGTT G	62	2699
937414	Н/Д	Н/Д	4008	4027	TGCACAAACACACCCTCGA G	85	2700
937426	Н/Д	Н/Д	4531	4550	TAAGTAGTGTGGGATGCT	18	2701
937438	Н/Д	Н/Д	4751	4770	AATGCAACTTAATAACCTTA	30	2702
937450	Н/Д	Н/Д	6450	6469	CTGAAGCCCTCTGAACTAG T	63	2703
937462	Н/Д	Н/Д	8171	8190	CATTGCTAATTAGAGTAAC A	45	2704
937474	Н/Д	Н/Д	9935	9954	AAAGCTTAGAGTTTTGCCT	16	2705
937486	Н/Д	Н/Д	10355	10374	ATACACAGCATGATCTTGTG	62	2706
937498	Н/Д	Н/Д	14825	14844	GTCTTCAACTTTCTATCAC	45	2707
937510	Н/Д	Н/Д	17160	17179	ATTTGAATTACAATGCGGT	13	2708
937522	Н/Д	Н/Д	19099	19118	AATAAGCCATGATCACAAT A	68	2709
937534	Н/Д	Н/Д	19980	19999	GGCCTATGCCTTACCGCCA	51	2710
937546	Н/Д	Н/Д	23254	23273	CGCTGTATTTTACTCACCT	14	2711
937558	Н/Д	Н/Д	26524	26543	TCAGAAAGCTTCTCAAACA T	52	2712
937570	Н/Д	Н/Д	28081	28100	AAGACTTTGAAATCTCACA A	27	2713
937582	Н/Д	Н/Д	28497	28516	TCACCGGATTGTTTCTTCA	24	2714
937594	Н/Д	Н/Д	28892	28911	TGAAGTCTTGTTCAGTGCC	23	2715
937606	Н/Д	Н/Д	32324	32343	TCCATACAGATCGCATAGC T	33	2716
937618	Н/Д	Н/Д	32792	32811	GTTGTTGTTTACATTATTAT	9	2717
937630	Н/Д	Н/Д	32807	32826	AATTCAGACTTCTTGTGT	42	2718
937642	Н/Д	Н/Д	32820	32839	ATTTTGTCTTCCAATTTCA	46	2719
937654	Н/Д	Н/Д	36309	36328	CTCTTTCGCCTGTGTCACA	31	2720
937666	Н/Д	Н/Д	36848	36867	CAGTATTTACTACTTCTGCA	15	2721
937678	Н/Д	Н/Д	37789	37808	TTCGATTATCTCAATCAAAT	63	2722
937690	Н/Д	Н/Д	41280	41299	TTTATGAGGGACTAGAGC A	52	2723
937702	Н/Д	Н/Д	44143	44162	TACTACAAAACCAGACAC C	91	2724

044985

937714	Н/Д	Н/Д	47706	47725	GAATATGGAACCCACAGAT G	71	2725
937726	Н/Д	Н/Д	48843	48862	GAGAAGTAAATCATTCAA A	56	2726
937738	Н/Д	Н/Д	49153	49172	TAGCTCATCAAGGTACCAG T	8	2727
937750	Н/Д	Н/Д	50130	50149	GTATGTTCTACTTCTCACC	27	2728
937762	Н/Д	Н/Д	52329	52348	GAAAACCATGCGGCCTGGC C	87	2729
937774	Н/Д	Н/Д	55204	55223	CATAGCTATGCTACAATAA A	77	2730
937786	Н/Д	Н/Д	57389	57408	GGAACACATCCCAGAGCTC T	45	2731
937798	Н/Д	Н/Д	58348	58367	AAGACCAAAAAGACAACCA T	122	2732
937810	Н/Д	Н/Д	60507	60526	GTTTAATCACAGTTTTCTCA	24	2733
937822	Н/Д	Н/Д	62506	62525	GGAGGAAAAGCTAGCTACC T	99	2734
937834	Н/Д	Н/Д	68516	68535	AAAGCAGGATGCTACAACG C	104	2735
937846	Н/Д	Н/Д	69109	69128	TAACTGAGTTCTATAGGTGC	48	2736
937858	Н/Д	Н/Д	71938	71957	TCAGCTTCTCAATCTTTCCT	45	2737
937870	Н/Д	Н/Д	74037	74056	CTCCACCAGCAGCACTACT C	91	2738
937882	Н/Д	Н/Д	76079	76098	TACGGAATATATAGTATTCA	115	2739
937894	Н/Д	Н/Д	82205	82224	TAAGTGTCAAAGACCCATT	111	2740
937906	Н/Д	Н/Д	82655	82674	ACAAGCCCACATATGCAAT T	55	2741
937918	Н/Д	Н/Д	82867	82886	CTGTTCTTTGGTTTTTCATG	16	2742
937930	Н/Д	Н/Д	83743	83762	TTATTATCCAGTGTTTTTAA	39	2743
937942	Н/Д	Н/Д	83794	83813	CAGTGTGCACATAGGTTA G	14	2744
937954	Н/Д	Н/Д	84317	84336	TTTCACCCCAATATTAAGT	33	2745
937966	Н/Д	Н/Д	84439	84458	GGTCTCCTCTCCATAGGGTT	69	2746
937978	Н/Д	Н/Д	84760	84779	CAGTTTGAATCTTATTAAG	38	2747
937990	Н/Д	Н/Д	84818	84837	TGCTGGTTCCTTACAATTAT	23	2748
938002	Н/Д	Н/Д	85055	85074	AAGGGTTAATTAGGATCTA T	23	2749
938014	Н/Д	Н/Д	85186	85205	TTGTACATTTAACCCTTTG	24	2750
938026	Н/Д	Н/Д	92676	92695	ATTTTCCTTTCTAAGAAGCT	109	2751
938038	Н/Д	Н/Д	97616	97635	TTTTATGTTGCTCCTTCTT	60	2752

044985

938050	Н/Д	Н/Д	98179	98198	TGGTACACAGGAAATACGC A	51	2753
938062	Н/Д	Н/Д	99876	99895	TGCCAAGGACTTCGGAGTTT	41	2754
938074	Н/Д	Н/Д	105836	10585 5	GCTCTCAAAGATAGACCCT A	47	2755
938086	Н/Д	Н/Д	110157	11017 6	GCTCACAGCTCTGGGAGGA G	76	2756
938098	Н/Д	Н/Д	117437	11745 6	ATCTAGCAAACCCTCTTCTT	84	2757
938110	Н/Д	Н/Д	119027	11904 6	AGTCCCATTGCATTGTTTT	25	2758
938122	Н/Д	Н/Д	122999	12301 8	ATCAGTTGGAATGTAAAAT G	42	2759
938134	Н/Д	Н/Д	125248	12526 7	TAAAAATGGGAGCATGGCA A	72	2760
938146	Н/Д	Н/Д	129750	12976 9	AAAGCTAGTCAAGTATACT A	78	2761
938158	Н/Д	Н/Д	130244	13026 3	CCAGTTCCTCCAGCACGAG C	60	2762
938170	Н/Д	Н/Д	132161	13218 0	GCTTATTATTCTCACATATA	8	2763
938182	Н/Д	Н/Д	132518	13253 7	AGTTACATGTAACCATAATC	41	2764
938194	Н/Д	Н/Д	133369	13338 8	ATAAACCAAGTTAGTTTGTC	35	2765
938206	Н/Д	Н/Д	134853	13487 2	TTCTTCTGTTTGCAATTAAT	53	2766
938218	Н/Д	Н/Д	137049	13706 8	CATGTATCCTTTAAAAAGTG	72	2767
938230	Н/Д	Н/Д	139050	13906 9	AAGCAGCAGATTAATTAG C	70	2768
938242	Н/Д	Н/Д	139497	13951 6	AAAACCTTAGTCTTCATAAA	110	2769
938254	Н/Д	Н/Д	143622	14364 1	GGACAACATGATGGGCCAG T	62	2770
938266	Н/Д	Н/Д	146188	14620 7	TGCTTCCAGCTTCTAGTTAC	55	2771
938278	Н/Д	Н/Д	147266	14728 5	CACCAGGCAGTGAAGAG A	93	2772

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	19	32
937368	1565	1584	81725	81744	AACTGCTGTGTATTTTTCTT	45	2773
937380	3949	3968	147864	147883	ATTAGCATCATTGGCGCATG	54	2774
937391	4405	4424	149156	149175	CTAGCTGATGTGTTTCATGAC	48	2775
937415	Н/Д	Н/Д	4045	4064	GAAC TGACAACCGCCCGCC A	30	2776
937427	Н/Д	Н/Д	4532	4551	CTAAGTAGTGTTTGGGATGC	21	2777
937439	Н/Д	Н/Д	4752	4771	CAATGCAACTTAATAACCTT	28	2778
937451	Н/Д	Н/Д	6471	6490	CTAGCAAGAGCCATAAAAA T	78	2779
937463	Н/Д	Н/Д	8194	8213	ATCCCTTATGTAGAAGTATA	40	2780
937475	Н/Д	Н/Д	9937	9956	TCAAAGCTTAGAGTTTTTGC	38	2781
937487	Н/Д	Н/Д	10383	10402	TAAAAAGGTTGAGGACCAT T	62	2782
937499	Н/Д	Н/Д	15807	15826	TGGTATACTTGTGAGCTCT	36	2783
937511	Н/Д	Н/Д	17161	17180	CATTTTGAATTACAATGCGG	19	2784
937523	Н/Д	Н/Д	19683	19702	ACCAGAGCCATTCCAATC C	60	2785
937535	Н/Д	Н/Д	19992	20011	GATCAGGGCCCAGGCCTAT G	75	2786
937547	Н/Д	Н/Д	23255	23274	ACGCTGTATTTTTACTCACC	8	2787
937559	Н/Д	Н/Д	26624	26643	TGTATGCCCTGGGAGAATA A	67	2788
937571	Н/Д	Н/Д	28083	28102	CAAAGACTTTGAAATCTCA C	35	2789
937583	Н/Д	Н/Д	28498	28517	ATCACCGGATTGTTTCTTC	25	2790
937595	Н/Д	Н/Д	28893	28912	CTGAAGTCTTGTTCAGTGTC	21	2791
937607	Н/Д	Н/Д	32325	32344	TTCCATACAGATCGCATAG C	46	2792
937619	Н/Д	Н/Д	32793	32812	TGTTGTTGTTTACATTATTA	9	2793
937631	Н/Д	Н/Д	32808	32827	CAATTCAGACTTCTTGTTG	44	2794

937643	Н/Д	Н/Д	33044	33063	CCCTCCAGCTATTCACATGG	87	2795
937655	Н/Д	Н/Д	36310	36329	TCTCTTTGCGCCTGTGTAC	26	2796
937667	Н/Д	Н/Д	36849	36868	TCAGTATTTACTACTTCTGC	28	2797
937679	Н/Д	Н/Д	37799	37818	GAAGTCTTCCTTCGATTATC	32	2798
937691	Н/Д	Н/Д	41281	41300	ATTTTATGAGGGACTAGAG C	44	2799
937703	Н/Д	Н/Д	44743	44762	TCATTTCTAAATAATATGCG	90	2800
937715	Н/Д	Н/Д	48108	48127	TTGGTTCAGACGCAACCAT G	129	2801
937727	Н/Д	Н/Д	48856	48875	AGTATTTGAAACTGAGAAG T	66	2802
937739	Н/Д	Н/Д	49154	49173	TTAGCTCATCAAGGTACCA G	15	2803
937751	Н/Д	Н/Д	50210	50229	GACTAAATTTTAAATATAAC	88	2804
937763	Н/Д	Н/Д	52397	52416	AGTAAGTCTCTAATAAAAA A	96	2805
937775	Н/Д	Н/Д	55360	55379	GCAGCGGAAAATATGATTT A	64	2806
937787	Н/Д	Н/Д	57465	57484	TTCCTAGGTTCTCAAAGG	84	2807
937799	Н/Д	Н/Д	58355	58374	CACTATCAAGACCAAAAAAG A	113	2808
937811	Н/Д	Н/Д	60508	60527	TGTTTAATCACAGTTTCTC	51	2809
937823	Н/Д	Н/Д	62624	62643	AAGATCAAAAAGAAGTTTTA G	89	2810
937835	Н/Д	Н/Д	68567	68586	AAAAGCATTCTGGAAGAGA A	98	2811
937847	Н/Д	Н/Д	69110	69129	TAACTGAGTTCTATAGGTG	53	2812
937859	Н/Д	Н/Д	72175	72194	TAGCAGGCGATGTTGGAGG A	131	2813
937871	Н/Д	Н/Д	74117	74136	TAGGTGTGGGTAGGTATGA G	86	2814
937883	Н/Д	Н/Д	76109	76128	TATGTGAAGATAAACTGCT A	73	2815
937895	Н/Д	Н/Д	82215	82234	AACTCTTCTAAGTGTCAA	79	2816
937907	Н/Д	Н/Д	82806	82825	GCCAGTCTCACAGTGTCAA C	27	2817
937919	Н/Д	Н/Д	82878	82897	TCTCTCACTGGCTGTTCTTT	64	2818
937931	Н/Д	Н/Д	83773	83792	ATTTCCATATAAATTATGT	94	2819
937943	Н/Д	Н/Д	83804	83823	ATATTAACCACAGTGTGCA	41	2820
937955	Н/Д	Н/Д	84347	84366	ACTAAAATCTTTCCTCAGTG	70	2821
937967	Н/Д	Н/Д	84579	84598	TCTAAGCGACTGCTTAATAA	78	2822

044985

937979	Н/Д	Н/Д	84761	84780	TCAGTTTGGAATCTTATTA	33	2823
937991	Н/Д	Н/Д	84819	84838	ATGCTGGTTCCTTACAATTA	19	2824
938003	Н/Д	Н/Д	85057	85076	CAAAGGGTTAATTAGGATC T	33	2825
938015	Н/Д	Н/Д	85187	85206	CTTGACATTTTAACCCTTT	22	2826
938027	Н/Д	Н/Д	95247	95266	TACACTTTAAACGGTTTATT	54	2827
938039	Н/Д	Н/Д	97617	97636	CTTTTATGTGTCTCCTTCT	45	2828
938051	Н/Д	Н/Д	98329	98348	GCCCTCTTACTTACTAGCCA	67	2829
938063	Н/Д	Н/Д	99878	99897	ATTGCCAAGGACTTCGGAG T	55	2830
938075	Н/Д	Н/Д	105916	105935	CAAATAGGCCCAATACATA T	93	2831
938087	Н/Д	Н/Д	110707	110726	AATTGTCCATCCCAGTGATT	98	2832
938099	Н/Д	Н/Д	117523	117542	GTTGCCCTCTGCTTCAAAA	57	2833
938111	Н/Д	Н/Д	119029	119048	AAAGTCCCATTGCATTGTT	31	2834
938123	Н/Д	Н/Д	123079	123098	GACCTGTTGAAATTAATAA G	91	2835
938135	Н/Д	Н/Д	125729	125748	GAATTACATTATTATCTATC	50	2836
938147	Н/Д	Н/Д	129785	129804	CTTATTACCTTCTGTATAT	117	2837
938159	Н/Д	Н/Д	130324	130343	TCTGCATGTAAGGCCTCG C	53	2838
938171	Н/Д	Н/Д	132163	132182	TTGCTTATTATTCTCACATA	19	2839
938183	Н/Д	Н/Д	132519	132538	TAGTTACATGTAACCATAAT	54	2840
938195	Н/Д	Н/Д	133470	133489	ATAAAAAGCCAGCATGATAA A	64	2841
938207	Н/Д	Н/Д	134941	134960	CTATGTTTTCAATGCCTTTG	21	2842
938219	Н/Д	Н/Д	137245	137264	AAAATATTAGGCATTTCCCA	44	2843
938231	Н/Д	Н/Д	139266	139285	ATTTGTAAGTACTAGGTTTTGTC	74	2844
938243	Н/Д	Н/Д	139545	139564	AATTTTATTGTAATACTGA	121	2845
938255	Н/Д	Н/Д	143628	143647	TTCAAAGGACAACATGATG G	82	2846
938267	Н/Д	Н/Д	146379	146398	CTTCAGTGCAGCTCCTTCTC	55	2847
938279	Н/Д	Н/Д	147364	147383	AAACAGATTACATTAATAA G	86	2848

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	17	32
937369	1566	1585	81726	81745	GAACCTGCTGTGTATTTTCT	28	2849
937381	3952	3971	147867	147886	GTCATTAGCATCATTGGCGC	87	2850
937392	4406	4425	149157	149176	GCTAGCTGATGTGTTTCATGA	60	2851
937416	Н/Д	Н/Д	4090	4109	CCTTCTCCCTTTGAACACTA	37	2852
937428	Н/Д	Н/Д	4533	4552	GCTAAGTAGTGTGGGAT G	14	2853
937440	Н/Д	Н/Д	4753	4772	TCAATGCAACTTAATAACCT	55	2854
937452	Н/Д	Н/Д	6571	6590	CCCACAATATTTGACAAAC T	70	2855
937464	Н/Д	Н/Д	8607	8626	GCTGTAGCTATTTAGGACA A	24	2856
937476	Н/Д	Н/Д	10130	10149	ATGTTAGCCAGCTGGTGTAC	97	2857
937488	Н/Д	Н/Д	10400	10419	AAACCGGTCCCTAGTGTTA A	91	2858
937500	Н/Д	Н/Д	16473	16492	AGTAATGCCCTTAGGGCCT A	76	2859
937512	Н/Д	Н/Д	17162	17181	ACATTTTGAATTACAATGCG	19	2860
937524	Н/Д	Н/Д	19836	19855	CCCGTGATCTGATCCCATG	71	2861
937536	Н/Д	Н/Д	20207	20226	ATGCTCAAGGAGGAGCAAG A	104	2862
937548	Н/Д	Н/Д	23256	23275	TACGCTGATTTTACTCAC	36	2863

044985

937560	Н/Д	Н/Д	26628	26647	ATTATGTATGCCCTGGGAG A	58	2864
937572	Н/Д	Н/Д	28084	28103	GCAAAGACTTTGAAATCTC A	11	2865
937584	Н/Д	Н/Д	28499	28518	AATCACCGGATTGTTTTCTT	28	2866
937596	Н/Д	Н/Д	28894	28913	GCTGAAGTCTTGTTCAGTGT	66	2867
937608	Н/Д	Н/Д	32326	32345	ATTCCATACAGATCGCATA G	37	2868
937620	Н/Д	Н/Д	32796	32815	TCTTGTGTGTTTACATTA	11	2869
937632	Н/Д	Н/Д	32809	32828	CCAATTCAGACTTCTTGT	28	2870
937644	Н/Д	Н/Д	33050	33069	GCTCTCCCTCCAGCTATTC	44	2871
937656	Н/Д	Н/Д	36311	36330	CTCTCTTTCGCCTGTGTCA	24	2872
937668	Н/Д	Н/Д	36851	36870	AATCAGTATTTACTACTTCT	25	2873
937680	Н/Д	Н/Д	38003	38022	TACAGGTGAGATATATAGG A	9	2874
937692	Н/Д	Н/Д	41282	41301	CATTTTATGAGGGACTAGA G	63	2875
937704	Н/Д	Н/Д	45245	45264	ACCAATCACTGTTATAAAG A	42	2876
937716	Н/Д	Н/Д	48164	48183	AAATTGTCATACTGTATTGT	60	2877
937728	Н/Д	Н/Д	48887	48906	CTGATTACACAAACCAGTC T	73	2878
937740	Н/Д	Н/Д	49155	49174	TTTAGCTCATCAAGGTACCA	64	2879
937752	Н/Д	Н/Д	50666	50685	TGGCATATACAAATAAATA A	57	2880
937764	Н/Д	Н/Д	52516	52535	TTAAACCAGGATCCCTAGA A	93	2881
937776	Н/Д	Н/Д	55427	55446	CACATTCTGTACTTCACCA	57	2882
937788	Н/Д	Н/Д	57466	57485	TTTCACTAGGTTCTCAAAAG	93	2883
937800	Н/Д	Н/Д	58468	58487	ACACATATCTGTGTCTTAAT	67	2884
937812	Н/Д	Н/Д	60509	60528	TTGTTAATCACAGTTTTCT	49	2885
937824	Н/Д	Н/Д	63522	63541	CTCCCTATCTCAAATGAATG	105	2886
937836	Н/Д	Н/Д	68773	68792	TGCTGAAGTCTTCTGAGGCT	98	2887
937848	Н/Д	Н/Д	69111	69130	ATTAAGTGAAGTCTATAGGT	51	2888
937860	Н/Д	Н/Д	72338	72357	AAAAGCATTGTAACAACAA G	77	2889
937872	Н/Д	Н/Д	74138	74157	TAACCTCTTCTATCCCAA	97	2890
937884	Н/Д	Н/Д	76189	76208	GAAACATTTATTGAACATA A	78	2891
937896	Н/Д	Н/Д	82245	82264	GCTTTTCATCAGGTGATAAA	70	2892

044985

937908	Н/Д	Н/Д	82847	82866	GCTCCAATATCGGCAATGC T	59	2893
937920	Н/Д	Н/Д	82922	82941	TTTTTGTCCTTCACTTTCTC	53	2894
937932	Н/Д	Н/Д	83774	83793	AATTTTCCATATAAAATTATG	145	2895
937944	Н/Д	Н/Д	83853	83872	CCTTTCTTGAAGTAAGCATA	29	2896
937956	Н/Д	Н/Д	84392	84411	CAGCCCCCTTCAGGTTTTTTT	59	2897
937968	Н/Д	Н/Д	84609	84628	TTCTAAATAATTTATACAGT	81	2898
937980	Н/Д	Н/Д	84762	84781	CTCAGTTTGGAACTTTATTA	35	2899
937992	Н/Д	Н/Д	84820	84839	AATGCTGGTTCCTTACAATT	31	2900
938004	Н/Д	Н/Д	85059	85078	CCCAAAGGGTTAATTAGGA T	7	2901
938016	Н/Д	Н/Д	85188	85207	TCTTGTACATTTTAACCCTT	29	2902
938028	Н/Д	Н/Д	95368	95387	TTAAAATCAACTGAGAAGA C	95	2903
938040	Н/Д	Н/Д	97618	97637	ACTTTTTATGTTGCTCCTTC	28	2904
938052	Н/Д	Н/Д	98348	98367	CTTAAACACCAGATGGTCA G	74	2905
938064	Н/Д	Н/Д	100037	100056	ATAGCTAAAGAGTCAAGTG G	65	2906
938076	Н/Д	Н/Д	106796	106815	AGAGGAAGTAAAAAAGAA GG	91	2907
938088	Н/Д	Н/Д	110913	110932	AACTGCCCTCCAACCCC C	84	2908
938100	Н/Д	Н/Д	117931	117950	AGCACAGAATACTAGTTTA T	55	2909
938112	Н/Д	Н/Д	119030	119049	AAAAGTTCCCATTGCATTGT	45	2910
938124	Н/Д	Н/Д	123159	123178	TGATGAGGTGCTCCTGGATC	60	2911
938136	Н/Д	Н/Д	125751	125770	ATCAGTTTGTATGACCATAA	9	2912
938148	Н/Д	Н/Д	129786	129805	ACTTATTACCTTCTGTATA	69	2913
938160	Н/Д	Н/Д	130548	130567	GGCACTGCATTCATTTTGAG	64	2914
938172	Н/Д	Н/Д	132164	132183	TTTGCTTATTATTCTCACAT	12	2915
938184	Н/Д	Н/Д	132520	132539	GTAGTTACATGTAACCATA A	27	2916
938196	Н/Д	Н/Д	133494	133513	ATTGTTAAAATATATACAA G	100	2917

938208	Н/Д	Н/Д	134957	13497 6	GCAGTCATTAGTGGTCCTAT	21	2918
938220	Н/Д	Н/Д	137464	13748 3	АТАААТТТСАТСТТАТСАГА	97	2919
938232	Н/Д	Н/Д	139267	13928 6	ААТТТГТААСТАГГТТТТГТ	79	2920
938244	Н/Д	Н/Д	140114	14013 3	ТАТАСТТТАААТСААТАСТА	81	2921
938256	Н/Д	Н/Д	143759	14377 8	СТТСТГССАСТСАГТТТАСТ	87	2922
938268	Н/Д	Н/Д	146518	14653 7	GGAAATGGAATTCATTGTG G	33	2923
938280	Н/Д	Н/Д	147490	14750 9	АТТАГАСАСТГГАТССААГ G	53	2924

Таблица 40

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTТТGCCCTTGC	20	32
937370	2356	2375	91240	91259	СТГТТСТГАТГСАГГАСТАГ С	49	2925
937382	4393	4412	149144	14916 3	ТТСАТГАСТТТСААГГГТТА	27	2926
937393	4413	4432	149164	14918 3	ТТСТТТГСТАГСТГАТГТГ	31	2927
937417	Н/Д	Н/Д	4091	4110	ТССТТСТСССТТТГААСАСТ	23	2928
937429	Н/Д	Н/Д	4534	4553	GGCTAAGTAGTГТТТGGGA Т	4	2929
937441	Н/Д	Н/Д	4754	4773	GTCAATGCAACTТААТААС С	18	2930
937453	Н/Д	Н/Д	6585	6604	ТССТТТАААААТТСССССАСА	73	2931
937465	Н/Д	Н/Д	8764	8783	ААТАГГГТТТТГТТСАТГСТ	4	2932
937477	Н/Д	Н/Д	10345	10364	ТГАТСТТГТГАТАТАТТАС	11	2933
937489	Н/Д	Н/Д	11272	11291	GACTGTATТССАТААААСА А	48	2934

044985

937501	Н/Д	Н/Д	16482	16501	CTATAAACAGTAATGCC T	91	2935
937513	Н/Д	Н/Д	17163	17182	TACATTTTGAATTACAATGC	25	2936
937525	Н/Д	Н/Д	19925	19944	ATTACGACCATTCTGCTCAG	39	2937
937537	Н/Д	Н/Д	20254	20273	CAAACCTCTTCACTCCTGCC	66	2938
937549	Н/Д	Н/Д	23257	23276	TTACGCTGTATTTTTACTCA	23	2939
937561	Н/Д	Н/Д	26913	26932	TTCTTTTCCGTTTTTCATA	21	2940
937573	Н/Д	Н/Д	28085	28104	AGCAAAGACTTTGAAATCT C	19	2941
937585	Н/Д	Н/Д	28587	28606	TATAAACAAACTTTTTGATT	104	2942
937597	Н/Д	Н/Д	28948	28967	GGAATTATTCTCTCAACTAT	89	2943
937609	Н/Д	Н/Д	32327	32346	TATTCATACAGATCGCATA	52	2944
937621	Н/Д	Н/Д	32797	32816	TTCTTGTTGTTGTTTACATT	12	2945
937633	Н/Д	Н/Д	32810	32829	TCCAATTCAGACTTCTTGT	10	2946
937645	Н/Д	Н/Д	33766	33785	AATATACACAAACAATCTA A	90	2947
937657	Н/Д	Н/Д	36312	36331	GCTCTTTTGCCTGTGTC	20	2948
937669	Н/Д	Н/Д	36852	36871	GAATCAGTATTTACTACTTC	21	2949
937681	Н/Д	Н/Д	38517	38536	GTCTACAAAATAACCTGTA A	54	2950
937693	Н/Д	Н/Д	41719	41738	AATGATGCTTTCAAAGGCA C	90	2951
937705	Н/Д	Н/Д	45419	45438	TTATAGCCAGGCATGTGGC A	73	2952
937717	Н/Д	Н/Д	48165	48184	TAAATTGTCATACTGTATTG	55	2953
937729	Н/Д	Н/Д	49018	49037	CTATGGTTTGTCTTAAGTAC	46	2954
937741	Н/Д	Н/Д	49156	49175	CTTAGCTCATCAAGGTACC	67	2955
937753	Н/Д	Н/Д	50759	50778	ATAAAAACAGCTTTTGGTAT	75	2956
937765	Н/Д	Н/Д	52610	52629	AAGGCCACAGAACAGAGCC A	110	2957
937777	Н/Д	Н/Д	55507	55526	TGGTCATGAATAAGAATCG C	77	2958
937789	Н/Д	Н/Д	57467	57486	GTTTCACTAGTTCTCAAAA	32	2959
937801	Н/Д	Н/Д	58477	58496	CCAGAATGAACACATATCT G	95	2960
937813	Н/Д	Н/Д	60510	60529	TTTGTTTAATCACAGTTTTC	60	2961
937825	Н/Д	Н/Д	63655	63674	AGGAGGCTAAGGTGAATCA C	66	2962
937837	Н/Д	Н/Д	68850	68869	AAATAGGTGAGGGACTGGA A	80	2963
937849	Н/Д	Н/Д	69112	69131	AATTAAGTACTGATTCTATAGG	85	2964

044985

937861	Н/Д	Н/Д	72541	72560	ACTATGCCCAAGTCTG G	118	2965
937873	Н/Д	Н/Д	74238	74257	CTTCTATAACTGTCATTGTC	66	2966
937885	Н/Д	Н/Д	76310	76329	GAAAGTTTATATAATCTGGC	96	2967
937897	Н/Д	Н/Д	82325	82344	AGATCCTGTGTTCCAGACA C	39	2968
937909	Н/Д	Н/Д	82848	82867	GGCTCCAATATCGGCAATG C	34	2969
937921	Н/Д	Н/Д	82952	82971	TCCATCAATCTTGGTCTATC	26	2970
937933	Н/Д	Н/Д	83784	83803	CATAGGTTAGAATTTCCAT	14	2971
937945	Н/Д	Н/Д	83883	83902	TCATGTCTGTATTATAAGT	57	2972
937957	Н/Д	Н/Д	84402	84421	ATATATTTCTCAGCCCCCTT	61	2973
937969	Н/Д	Н/Д	84673	84692	GATAATATTCATTGCTATTT	23	2974
937981	Н/Д	Н/Д	84763	84782	ACTCAGTTTGAATCTTATT	34	2975
937993	Н/Д	Н/Д	84821	84840	AAATGCTGGTTCCTTACAAT	50	2976
938005	Н/Д	Н/Д	85101	85120	TTAACCTCCTTAAGATTAAG	89	2977
938017	Н/Д	Н/Д	85189	85208	TTCTTGACATTTTAACCCT	27	2978
938029	Н/Д	Н/Д	95475	95494	TAACGGTTGCTTAGGGTTGG	36	2979
938041	Н/Д	Н/Д	97619	97638	GACTTTTTATGTTGCTCCTT	15	2980
938053	Н/Д	Н/Д	98485	98504	AAATGAAGGACTACAGATA T	89	2981
938065	Н/Д	Н/Д	100065	10008 4	GCATCGCAAGCTTTACTGC A	74	2982
938077	Н/Д	Н/Д	106803	10682 2	GGAGCGAAGAGGAAGTAA AA	138	2983
938089	Н/Д	Н/Д	111200	11121 9	GTCATTAAGTAGGTGAATTC	70	2984
938101	Н/Д	Н/Д	118324	11834 3	TGAGAAATGTCTTTCTGTA	36	2985
938113	Н/Д	Н/Д	119031	11905 0	AAAAAGTTCCCATTGCATTG	46	2986
938125	Н/Д	Н/Д	123631	12365 0	AAACTGTTGGCTCAAATGA T	79	2987
938137	Н/Д	Н/Д	125847	12586 6	AAGGTAGTCCTATTAGATTA	53	2988
938149	Н/Д	Н/Д	129787	12980 6	TACTTATTACCTTCTGTAT	72	2989
938161	Н/Д	Н/Д	130731	13075 0	CTCAGCCTCAAACACCAGT T	66	2990
938173	Н/Д	Н/Д	132165	13218 4	TTTTGCTTATTATTCTCACA	11	2991

938185	Н/Д	Н/Д	132521	13254 0	TGTAGTTACATGTAACCATA	25	2992
938197	Н/Д	Н/Д	133701	13372 0	GTCTCAAAAGCATGCATAC A	36	2993
938209	Н/Д	Н/Д	135061	13508 0	GAATAAAATAATTATCCTAT	110	2994
938221	Н/Д	Н/Д	137468	13748 7	AGGCATAAATTCATCTTAT	8	2995
938233	Н/Д	Н/Д	139268	13928 7	TAATTTGTAAC TAGGTTTGTG	89	2996
938245	Н/Д	Н/Д	140734	14075 3	GCTGAGTGAATGTACATAG G	21	2997
938257	Н/Д	Н/Д	143795	14381 4	AAGGACCACAGTCTCTCTC A	73	2998
938269	Н/Д	Н/Д	146633	14665 2	AACTCCCAGAGCTGTGGA A	79	2999
938281	Н/Д	Н/Д	147720	14773 9	GGACTCTCAGGAAAGGGCA A	62	3000

Таблица 41

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	22	32
937364	1078	1097	49252	49271	CTTTTCTCATGTGCGGCATC	26	3001
937374	2459	2478	91729	91748	TGATGTTTCATTGGGTTTAA	13	3002
937386	4398	4417	149149	149168	ATGTGTTTCATGACTTTCAAG	18	3003
937397	4418	4437	149169	149188	GTTACTTCTTTTGCTAGCTG	16	3004
937409	Н/Д	Н/Д	3346	3365	CTAACTTCTCCCCTCCAGAG	69	3005
937421	Н/Д	Н/Д	4525	4544	GTGTTTGGGATGCTTCAGAC	8	3006
937433	Н/Д	Н/Д	4745	4764	ACTTAATAACCTTAGTTTTA	83	3007
937445	Н/Д	Н/Д	5173	5192	GAATGCTGCATTTTTTTTCA	42	3008
937457	Н/Д	Н/Д	7141	7160	TAAGTTGCAATGCCTCAAG A	44	3009

044985

937469	Н/Д	Н/Д	9929	9948	TAGAGTTTTGCCTCCATT	5	3010
937481	Н/Д	Н/Д	10349	10368	AGCATGATCTTGTGTATATA	5	3011
937493	Н/Д	Н/Д	13758	13777	GGCACGAAACTGACATTTT C	20	3012
937505	Н/Д	Н/Д	17154	17173	AATTACAATGCGGTATATAT	29	3013
937517	Н/Д	Н/Д	18681	18700	CAGTATCTCAGTTTTTTTTT	22	3014
937529	Н/Д	Н/Д	19931	19950	CGCATCATTACGACCATTCT	26	3015
937541	Н/Д	Н/Д	22994	23013	AACATAGTTTCTCATCACCA	26	3016
937553	Н/Д	Н/Д	24547	24566	CTGGCCACGACAAGTTAAT T	88	3017
937565	Н/Д	Н/Д	28032	28051	ATCTCTTTGACCTAAAGGCA	49	3018
937577	Н/Д	Н/Д	28491	28510	GATTGTTTTCTTCATTATTG	23	3019
937589	Н/Д	Н/Д	28886	28905	CTTGTTCAAGTGCCTTCTAG	25	3020
937601	Н/Д	Н/Д	30392	30411	GGGATTAGGATGCCAAATA G	18	3021
937613	Н/Д	Н/Д	32332	32351	AGTAATATCCATACAGATC	32	3022
937625	Н/Д	Н/Д	32801	32820	AGACTTCTTGTGTGTTTA	28	3023
937637	Н/Д	Н/Д	32814	32833	TTCTTCCAATTCAGACTTC	34	3024
937649	Н/Д	Н/Д	34713	34732	ACCAGGAAATTGCTTCTAAT	55	3025
937661	Н/Д	Н/Д	36317	36336	CATGTGCTCTTTGCGCCT	60	3026
937673	Н/Д	Н/Д	37129	37148	ATATGGCCCTAGAGCCTAA A	105	3027
937685	Н/Д	Н/Д	41273	41292	AGGGACTAGAGCATCCATA A	41	3028
937697	Н/Д	Н/Д	43295	43314	AACAAAGGCCAAGAGCATA T	49	3029
937709	Н/Д	Н/Д	47548	47567	ATGGAATTACTTTATTCTAC	64	3030
937721	Н/Д	Н/Д	48532	48551	CAAAACATTAACAATACAC T	89	3031
937733	Н/Д	Н/Д	49147	49166	ATCAAGGTACCAGTTCTTAT	21	3032
937745	Н/Д	Н/Д	49228	49247	ACCAAATCACACTAAAATG A	99	3033
937757	Н/Д	Н/Д	51198	51217	AGTAGGGAACCTTTTTTTTT	45	3034
937769	Н/Д	Н/Д	53410	53429	ACAACAAACCAACCACAT A	82	3035
937781	Н/Д	Н/Д	56404	56423	CTAGAAAGGCAGATGTTGA A	98	3036
937793	Н/Д	Н/Д	57473	57492	TACACAGTTTCACTAGGTTC	33	3037
937805	Н/Д	Н/Д	58745	58764	TGAAGTTATTGTTCTGACTT	42	3038
937817	Н/Д	Н/Д	61186	61205	TTCTCACATTTACCATCA	84	3039
937829	Н/Д	Н/Д	66835	66854	AAAAAAGTACCTATTCTAT	87	3040

044985

937841	Н/Д	Н/Д	69103	69122	AGTTCATAGGTGCTTAAGT	32	3041
937853	Н/Д	Н/Д	70105	70124	GAATACTCATCTGTTCTAAC	74	3042
937865	Н/Д	Н/Д	73527	73546	TGAAAAGCACACATTTAAG T	78	3043
937877	Н/Д	Н/Д	74702	74721	GTCTCAGAAAAGTTCAGGTA G	76	3044
937889	Н/Д	Н/Д	81890	81909	TCTACTTGCATTCTCTACCT	70	3045
937901	Н/Д	Н/Д	82428	82447	TATTCACCCCATCTCCTTCC	78	3046
937913	Н/Д	Н/Д	82853	82872	TTCATGGCTCCAATATCGGC	36	3047
937925	Н/Д	Н/Д	83229	83248	TTATTTCCCTGAAAATGAG	109	3048
937937	Н/Д	Н/Д	83788	83807	TGCACATAGGTTAGAATTTT	14	3049
937949	Н/Д	Н/Д	84132	84151	TATTGCTATTACTATTTCCA	49	3050
937961	Н/Д	Н/Д	84406	84425	TATCATATATTTCTCAGCCC	31	3051
937973	Н/Д	Н/Д	84754	84773	GGAATCTTATTAAGCAAGT C	4	3052
937985	Н/Д	Н/Д	84811	84830	TCCTTACAATTATCTATGAT	57	3053
937997	Н/Д	Н/Д	85049	85068	TAATTAGGATCTATACACAC	70	3054
938009	Н/Д	Н/Д	85180	85199	ATTTTAACCCTTTGAGGACA	88	3055
938021	Н/Д	Н/Д	92134	92153	TAAAACCTCAAATTCATCAGT	95	3056
938033	Н/Д	Н/Д	96191	96210	GGACTTGACACACAATAT A	74	3057
938045	Н/Д	Н/Д	97624	97643	GATAAGACTTTTTATGTTGC	13	3058
938057	Н/Д	Н/Д	98776	98795	TAAACACTTTATAGGCAAT A	69	3059
938069	Н/Д	Н/Д	102537	102556	TTAAAACCTCCAGGGACATT A	85	3060
938081	Н/Д	Н/Д	108797	108816	ATTCCAAGTGATAAGAGA T	94	3061
938093	Н/Д	Н/Д	112501	112520	CTATAGAAAAAGCAACCTA T	115	3062
938105	Н/Д	Н/Д	118988	119007	CTACACCTGCTGGTGATAC A	79	3063
938117	Н/Д	Н/Д	120010	120029	AATCTAAGGCCACATGAAA A	86	3064
938129	Н/Д	Н/Д	124704	124723	AGTAACAGCAATAAAGAGA G	78	3065
938141	Н/Д	Н/Д	127842	127861	ACTATCAGTTTACAAAGATT	75	3066
938153	Н/Д	Н/Д	129792	129811	TTTGTTACTTATTACCTTCC	57	3067

938165	Н/Д	Н/Д	131803	13182 2	TCCACAAAGATGCTTTGCC A	93	3068
938177	Н/Д	Н/Д	132217	13223 6	TAAGTTGATCTACACAAATT	88	3069
938189	Н/Д	Н/Д	132526	13254 5	GCCCATGTAGTTACATGTAA	46	3070
938201	Н/Д	Н/Д	134052	13407 1	GTAGTTCAGATTTGGCTGAG	22	3071
938213	Н/Д	Н/Д	136574	13659 3	AAAAACATTACTAATGGAA A	100	3072
938225	Н/Д	Н/Д	138397	13841 6	TAGTACTCCTTCCTATTAA	49	3073
938237	Н/Д	Н/Д	139273	13929 2	GTGTTTAATTTGTAAC TAGG	9	3074
938249	Н/Д	Н/Д	142569	14258 8	ATACACTGGGAAAAATTTCC	56	3075
938261	Н/Д	Н/Д	145704	14572 3	CTAGCTGGGAGAGCCTCTA G	81	3076
938273	Н/Д	Н/Д	146798	14681 7	AGCCTCTGGTAGACACCTA C	52	3077

Таблица 42

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCTTGC	10	32
708202	1481	1500	81641	81660	TTCTGCTAACTGGTTTGCCC	36	3078
937376	3484	3503	136957	13697 6	TTGTTGTATGGTAATTTGGG	16	3079
937388	4400	4419	149151	14917 0	TGATGTGTTTCATGACTTCA	17	3080
937399	4420	4439	149171	14919 0	TTGTTACTCTTTTGCTAGC	83	3081
937411	Н/Д	Н/Д	3769	3788	ATCTCCAGGGTCCAGCCTG G	85	3082
937423	Н/Д	Н/Д	4527	4546	TAGTGTTTGGGATGCTTCAG	8	3083
937435	Н/Д	Н/Д	4747	4766	CAACTTAATAACCTTAGTTT	62	3084

937447	Н/Д	Н/Д	5308	5327	AATAAATCACTTCTGAAAG T	95	3085
937459	Н/Д	Н/Д	7503	7522	GTAAACTCCAAAAGGACAA T	39	3086
937471	Н/Д	Н/Д	9931	9950	CTTAGAGTTTTTGCCTTCCA	2	3087
937483	Н/Д	Н/Д	10352	10371	CACAGCATGATCTTGTGTAT	102	3088
937495	Н/Д	Н/Д	13900	13919	AGTTCTGATACAGTTAATAA	40	3089
937507	Н/Д	Н/Д	17156	17175	TGAATTACAATGCGGTATAT	16	3090
937519	Н/Д	Н/Д	18683	18702	GCCAGTATCTCAGTTTTTTT	30	3091
937531	Н/Д	Н/Д	19933	19952	TGCGCATCATTACGACCATT	64	3092
937543	Н/Д	Н/Д	23250	23269	GTATTTTTACTCACCTTTTC	43	3093
937555	Н/Д	Н/Д	25504	25523	AAACCAAACCAATAGTCTG G	59	3094
937567	Н/Д	Н/Д	28078	28097	ACTTTGAAATCTCACAAGGT	73	3095
937579	Н/Д	Н/Д	28493	28512	CGGATTGTTTTCTTCATTAT	6	3096
937591	Н/Д	Н/Д	28888	28907	GTCTTGTTTCAGTGCCTTCT	4	3097
937603	Н/Д	Н/Д	30585	30604	AATCCTCTCCATCCCCTTT	34	3098
937615	Н/Д	Н/Д	32334	32353	TAAGTAATATTCCATACAG A	52	3099
937627	Н/Д	Н/Д	32804	32823	TTCAGACTTCTGTGTGTGT	16	3100
937639	Н/Д	Н/Д	32816	32835	TGTTCTTCCAATTCAGACT	8	3101
937651	Н/Д	Н/Д	36032	36051	GTTATGACTACTCCACGAA C	36	3102
937663	Н/Д	Н/Д	36845	36864	TATTTACTACTTCTGCATGG	31	3103
937675	Н/Д	Н/Д	37484	37503	ACTTGGTCAGGAATCTTGG	53	3104
937687	Н/Д	Н/Д	41275	41294	TGAGGGACTAGAGCATCCA T	46	3105
937699	Н/Д	Н/Д	43449	43468	CATATCGAAGCAGTATTCTC	35	3106
937711	Н/Д	Н/Д	47653	47672	ATTAGACTGGATAAAAAGGA G	46	3107
937723	Н/Д	Н/Д	48598	48617	ACTTTTTATACCTCATCAGG	42	3108
937735	Н/Д	Н/Д	49149	49168	TCATCAAGGTACCAGTTCTT	31	3109
937747	Н/Д	Н/Д	49954	49973	ATCAGTAGCATTCTTGACCA	37	3110
937759	Н/Д	Н/Д	51425	51444	GTATTTTCTTGCCTTTCTAT	18	3111
937771	Н/Д	Н/Д	54713	54732	GTTTCTCAGTAAATCAAACCT	78	3112
937783	Н/Д	Н/Д	56926	56945	ATACAGAAGAGGAAATTCT G	112	3113
937795	Н/Д	Н/Д	57475	57494	GGTACACAGTTTCACTAGGT	4	3114
937807	Н/Д	Н/Д	59465	59484	TCTCCTCAGCTGTGTCTTC	34	3115
937819	Н/Д	Н/Д	61340	61359	CAGTCTTACTGAAAATGTCC	83	3116
937831	Н/Д	Н/Д	67200	67219	ATATATATGTTGAACACCTG	70	3117

937843	Н/Д	Н/Д	69105	69124	TGAGTTCTATAGGTGCTTAA	54	3118
937855	Н/Д	Н/Д	71732	71751	TAACATCACAAACCCTCAA A	73	3119
937867	Н/Д	Н/Д	73814	73833	TTGATACTAACCTGAATCA	102	3120
937879	Н/Д	Н/Д	74908	74927	AGATATACCTTCGGAGTACT	50	3121
937891	Н/Д	Н/Д	82029	82048	AGATAACTATTTTAAACAAG C	50	3122
937903	Н/Д	Н/Д	82476	82495	GCACTAACTGTTCTCTGTGT	51	3123
937915	Н/Д	Н/Д	82855	82874	TTTTCATGGCTCCAATATCG	33	3124
937927	Н/Д	Н/Д	83445	83464	AAACTATTTTATCAATGATA	108	3125
937939	Н/Д	Н/Д	83791	83810	TGTTGCACATAGGTTAGAAT	5	3126
937951	Н/Д	Н/Д	84180	84199	TAGCTAAAATTGAATGTCC A	40	3127
937963	Н/Д	Н/Д	84410	84429	TAAGTATCATATATTTCTCA	41	3128
937975	Н/Д	Н/Д	84756	84775	TTGGAATCTTATTAAGCAAG	15	3129
937987	Н/Д	Н/Д	84813	84832	GTTCCTTACAATTATCTATG	8	3130
937999	Н/Д	Н/Д	85051	85070	GTTAATTAGGATCTATACAC	40	3131
938011	Н/Д	Н/Д	85182	85201	ACATTTTAAACCCTTTGAGGA	49	3132
938023	Н/Д	Н/Д	92248	92267	TAGGCAAAGACCACTTTAA A	64	3133
938035	Н/Д	Н/Д	96398	96417	ATGTAATTCTTAAAAAAC C	86	3134
938047	Н/Д	Н/Д	97626	97645	GAGATAAGACTTTTTATGTT	27	3135
938059	Н/Д	Н/Д	99449	99468	GTTCTAAACTATTTATAGAC	98	3136
938071	Н/Д	Н/Д	104201	104220	TGAAGAACATTATGCAAAA A	77	3137
938083	Н/Д	Н/Д	109630	109649	ACTGACTAAAGCACCCCTTG G	76	3138
938095	Н/Д	Н/Д	116416	116435	ACTACAAGCAAACACAGGC A	72	3139
938107	Н/Д	Н/Д	119024	119043	TCCCATTGCATTGTTTTAAG	16	3140
938119	Н/Д	Н/Д	120188	120207	AATGCACTTCATAACCAC T	34	3141
938131	Н/Д	Н/Д	124921	124940	GGTGAACTTAAGACTTAA A	16	3142
938143	Н/Д	Н/Д	128091	128110	TACAACCCTAAGGAAATA A	57	3143
938155	Н/Д	Н/Д	129794	129813	ACTTTGTTACTTATTACCTT	23	3144

938167	Н/Д	Н/Д	132158	13217 7	TATTATTCTCACATATAAAT	84	3145
938179	Н/Д	Н/Д	132402	13242 1	ACTACGGTAGTTCTCAGAA A	38	3146
938191	Н/Д	Н/Д	132648	13266 7	TATAAATTCTTAAATAACTC	97	3147
938203	Н/Д	Н/Д	134199	13421 8	CCAGCTCCTAGTGCCTTTT	52	3148
938215	Н/Д	Н/Д	136866	13688 5	GGTTGACATATTAGTAATTT	27	3149
938227	Н/Д	Н/Д	138522	13854 1	CACCCCAAAATAACTCAAA A	71	3150
938239	Н/Д	Н/Д	139275	13929 4	GTGTGTTTAATTTGTAACSTA	14	3151
938251	Н/Д	Н/Д	142950	14296 9	GCAAACACAGACATATGCA G	65	3152
938263	Н/Д	Н/Д	145980	14599 9	TTCCAAGGTAAGTGTGTAG G	41	3153
938275	Н/Д	Н/Д	146860	14687 9	AACAGAGTGAGGTTTTAGG G	20	3154

Таблица 43

Процентный контроль РНК АТХN2 человека при применении
5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	АТХN2, % от контроля	SEQ ID NO
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTTTGCCCTTGC	17	32
937365	1560	1579	81720	81739	CTGTGTATTTTCTTCCTCA	6	3155
937377	3490	3509	136963	13698 2	GTCTCCTTGTGTATGGTAA	21	3156
937389	4401	4420	149152	14917 1	CTGATGTGTTTCATGACTTTC	15	3157
937400	4421	4440	149172	14919 1	CTTGTTACTTCTTTTGCTAG	30	3158
937412	Н/Д	Н/Д	3802	3821	GCCCGCCCCCTGCCACCAG C	60	3159
937424	Н/Д	Н/Д	4528	4547	GTAGTGTTTGGGATGCTTCA	8	3160
937436	Н/Д	Н/Д	4748	4767	GCAACTTAATAACCTTAGTT	7	3161

937448	Н/Д	Н/Д	5951	5970	CTACAAAATAACATACACA A	77	3162
937460	Н/Д	Н/Д	7520	7539	CCTAGTCACATTAGAATGTA	95	3163
937472	Н/Д	Н/Д	9933	9952	AGCTTAGAGTTTTTGCCTTC	15	3164
937484	Н/Д	Н/Д	10353	10372	ACACAGCATGATCTTGTGTA	94	3165
937496	Н/Д	Н/Д	14454	14473	CACAAAAGTCCACAGCAAAT G	51	3166
937508	Н/Д	Н/Д	17157	17176	TTGAATTACAATGCGGTATA	9	3167
937520	Н/Д	Н/Д	18684	18703	GGCCAGTATCTCAGTTTTTTT	91	3168
937532	Н/Д	Н/Д	19934	19953	GTGCGCATCATTACGACCA T	49	3169
937544	Н/Д	Н/Д	23251	23270	TGTATTTTTACTCACCTTTT	35	3170
937556	Н/Д	Н/Д	26045	26064	CTAGTCTATACTACCACATA	81	3171
937568	Н/Д	Н/Д	28079	28098	GACTTTGAAATCTACAAG G	29	3172
937580	Н/Д	Н/Д	28495	28514	ACCGGATTGTTTTCTTCATT	15	3173
937592	Н/Д	Н/Д	28890	28909	AAGTCTTGTCAGTGCCTT	10	3174
937604	Н/Д	Н/Д	31032	31051	TCCTCCTCTTTCATGGCCT	85	3175
937616	Н/Д	Н/Д	32403	32422	GAAATGAAGATGAAAATAG T	88	3176
937628	Н/Д	Н/Д	32805	32824	TTTCAGACTTCTTGTTGTG	20	3177
937640	Н/Д	Н/Д	32818	32837	TTTGTCTTCCAATTCAGA	35	3178
937652	Н/Д	Н/Д	36188	36207	AGAAAAGATTGTATTTTAC A	70	3179
937664	Н/Д	Н/Д	36846	36865	GTATTTACTACTTCTGCATG	30	3180
937676	Н/Д	Н/Д	37600	37619	GGTCGGCAAGCAGTGTCTTT	37	3181
937688	Н/Д	Н/Д	41278	41297	TTATGAGGGACTAGAGCAT C	41	3182
937700	Н/Д	Н/Д	43838	43857	GTGTACTTATAGTCTGTACA	70	3183
937712	Н/Д	Н/Д	47673	47692	GTACTTTTACAATGAATTAT	44	3184
937724	Н/Д	Н/Д	48749	48768	AAATTACCTTCGGACTGTAA	76	3185
937736	Н/Д	Н/Д	49150	49169	CTCATCAAGGTACCAGTTCT	30	3186
937748	Н/Д	Н/Д	49980	49999	GGACAAGAAATTTTCAGTT G	11	3187
937760	Н/Д	Н/Д	51971	51990	ACCTGATGTCCTAAACACA T	65	3188
937772	Н/Д	Н/Д	54912	54931	AGATACACGAATACAGAGC C	77	3189
937784	Н/Д	Н/Д	57158	57177	AGAGCTCAAACGTAAACAG G	51	3190
937796	Н/Д	Н/Д	57987	58006	ATGCAGTACAACATTCCATT	10	3191

044985

937808	Н/Д	Н/Д	59479	59498	AATCTACTTTTATGTCTCCT	20	3192
937820	Н/Д	Н/Д	61420	61439	AAACCATCCAAGACAAGAG A	51	3193
937832	Н/Д	Н/Д	67596	67615	TCTAGTGAGTATAAAAAATA T	55	3194
937844	Н/Д	Н/Д	69106	69125	CTGAGTTCTATAGGTGCTTA	69	3195
937856	Н/Д	Н/Д	71745	71764	TTAACATCAGATTTAACATC	66	3196
937868	Н/Д	Н/Д	73832	73851	ACTAGAAATCTGACCTTATT	71	3197
937880	Н/Д	Н/Д	75267	75286	TATCAATCCATCAAAAATAT	72	3198
937892	Н/Д	Н/Д	82113	82132	TCTGTATGTTCTAGTACTT	42	3199
937904	Н/Д	Н/Д	82509	82528	GTTACCAAATTCTCACAGTT	27	3200
937916	Н/Д	Н/Д	82856	82875	TTTTTCATGGCTCCAATATC	58	3201
937928	Н/Д	Н/Д	83465	83484	AAGTATTTTAAGTATTTAGA	94	3202
937940	Н/Д	Н/Д	83792	83811	GTGTTGCACATAGGTTAGA A	7	3203
937952	Н/Д	Н/Д	84258	84277	TGGAGAAAAGACTCAATGA A	58	3204
937964	Н/Д	Н/Д	84411	84430	TTAAGTATCATATATTTCTC	62	3205
937976	Н/Д	Н/Д	84757	84776	TTTGAATCTTATTAAGCAA	42	3206
937988	Н/Д	Н/Д	84814	84833	GGTTCCTTACAATTATCTAT	18	3207
938000	Н/Д	Н/Д	85052	85071	GGTTAATTAGGATCTATACA	19	3208
938012	Н/Д	Н/Д	85183	85202	TACATTTTAAACCCTTTGAGG	43	3209
938024	Н/Д	Н/Д	92255	92274	TAAAGGATAGGCAAAGACC A	51	3210
938036	Н/Д	Н/Д	97572	97591	AGGTTTACAGAAAGTTGTG C	22	3211
938048	Н/Д	Н/Д	97726	97745	TCCTGGTATGCCCCTATGGA	58	3212
938060	Н/Д	Н/Д	99771	99790	TTACTATGGGTTGGACACTT	61	3213
938072	Н/Д	Н/Д	104211	104230	CCAGTGTCTCTGAAGAACA T	50	3214
938084	Н/Д	Н/Д	109930	109949	CCCTTGTGCCTTGAATAAAA	79	3215
938096	Н/Д	Н/Д	116591	116610	TATAATCACAACCTGATGGG C	28	3216
938108	Н/Д	Н/Д	119025	119044	TTCCCATTGCATTGTTTTAA	25	3217
938120	Н/Д	Н/Д	122100	122119	CAAACAAAAAGGAATAAGC T	76	3218
938132	Н/Д	Н/Д	125124	125143	AAGGGCTGCCAGAAACAGT G	44	3219

938144	Н/Д	Н/Д	128108	12812 7	AAAGAATGTCACCATTTTAC	44	3220
938156	Н/Д	Н/Д	129795	12981 4	TACTTTGTTACTTATTACCT	65	3221
938168	Н/Д	Н/Д	132159	13217 8	TTATTATTCTCACATATAAA	90	3222
938180	Н/Д	Н/Д	132466	13248 5	TGAATAAACCAAAATTATC C	71	3223
938192	Н/Д	Н/Д	133234	13325 3	GATAATGTGGAAAATTAAG A	75	3224
938204	Н/Д	Н/Д	134531	13455 0	ATAGAACAACAATTCTT T	90	3225
938216	Н/Д	Н/Д	136915	13693 4	AAAGGTAAATTAGCCTTTTG	88	3226
938228	Н/Д	Н/Д	138908	13892 7	CCAACTACTAACAGAGAC A	73	3227
938240	Н/Д	Н/Д	139341	13936 0	TAACCACATTCCAGAACTA G	81	3228
938252	Н/Д	Н/Д	143062	14308 1	TATAGTTCCCAGCCCTCTCT	63	3229
938264	Н/Д	Н/Д	146037	14605 6	CCCCGGTAGTCACTTCGGA G	86	3230
938276	Н/Д	Н/Д	146917	14693 6	GGGCACATGGCAAATTTGA G	32	3231

Пример 4. Влияние гэлмеров 5-10-5 МОЕ со смешанными межнуклеозидными связями на экспрессию РНК ATXN2 человека *in vitro*, многократные дозы.

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SCA2-04. Клетки высевали с плотностью 20 000 клеток на лунку и трансфицировали, используя электропорацию с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 31,25 нМ, 125,00 нМ, 500,00 нМ и 2000,00 нМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 ч из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК ATXN2 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров ATXN2 человека hAtax-in_LTS01321 (описанный выше в примере 1) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК ATXN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентной экспрессии РНК ATXN2 по сравнению с необработанными контрольными клетками. Как показано в таблицах ниже, уровни РНК ATXN2 снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. IC₅₀ рассчитывали по формуле "зависимость log(ингибитор) - ответ - переменный наклон (4 параметра)", используя программное обеспечение Prism6.

Таблица 44

Дозозависимое снижение экспрессии РНК
АТХN2 человека в клетках SCA2-04

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	31,25 нМ	125,00 нМ	500,00 нМ	2 000,00 нМ	
708199	126	94	59	30	0,8
755233	119	113	93	41	>2,0
756959	132	118	89	32	1,5
756960	106	103	90	36	2,0
756978	106	105	56	20	0,7
756980	128	126	83	35	2,0
756981	98	95	72	38	1,6
756985	98	517	84	33	1,5
756989	134	137	87	52	>2,0
756991	117	204	77	37	1,4
756993	137	138	67	21	1,0
756996	128	104	81	33	1,3
756997	120	111	82	24	1,1
757000	122	114	86	32	1,5
757052	85	77	43	15	0,3
757055	92	86	58	27	0,7
757057	133	127	87	42	2,0
757066	91	81	59	19	0,5
757072	151	125	88	39	1,7

Таблица 45

Дозозависимое снижение экспрессии РНК
АТХN2 человека в клетках SCA2-04

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	31,25 нМ	125,00 нМ	500,00 нМ	2 000,00 нМ	
708199	113	111	64	21	0,8
755237	159	151	97	38	1,9
755239	69	82	43	25	0,4
757028	110	158	145	53	>2,0
757034	125	125	105	35	1,6
757037	142	151	117	49	>2,0
757040	117	103	81	21	0,9
757045	254	153	113	35	1,6
757073	163	141	116	55	>2,0

757075	120	102	81	48	>2,0
757089	101	90	62	27	0,8
757094	202	161	86	34	1,3
757104	140	182	151	72	>2,0
757116	100	93	69	42	1,5
757127	98	94	67	34	1,1
757129	89	83	67	37	1,2
757130	109	85	50	22	0,5
757131	152	103	66	30	0,9
757218	131	123	113	53	>2,0

Таблица 46

Дозозависимое снижение экспрессии РНК
ATXN2 человека в клетках SCA2-04

Номер соединения	Экспрессия ATXN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	31,25 нМ	125,00 нМ	500,00 нМ	2 000,00 нМ	
708199	95	54	28	17	0,2
757161	100	95	61	32	0,9
757162	97	83	51	19	0,5
757175	101	84	60	25	0,7
757209	102	77	69	27	0,8
757210	112	95	51	30	0,7
757213	105	102	63	31	1,0
757219	112	89	67	37	1,1
757226	102	84	55	31	0,7
757228	92	104	65	36	1,3
757234	96	94	58	29	0,8
757250	85	92	64	46	2,0
757267	108	92	60	40	1,1
757272	95	88	48	35	0,7
757294	98	101	73	47	>2,0
757311	91	62	55	24	0,4
757364	98	76	53	31	0,6
757371	107	97	73	38	1,4
757372	64	94	74	45	1,6

Пример 5. Влияние гэлпмеров 5-10-5 МОЕ со смешанными межнуклеозидными связями на экспрессию РНК ATXN2 человека *in vitro*, многократные дозы.

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках A431. Клетки высевали с плотностью 10 000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,44 мкМ, 1,33 мкМ, 4,00 мкМ и 12,00 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 ч из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК ATXN2 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров ATXN2 человека RTS5049 (описанный выше в примере 2) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК ATXN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентной экспрессии РНК ATXN2 по сравнению с необработанным контролем. Как показано в таблицах ниже, уровни РНК ATXN2 снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. IC₅₀ рассчитывали по формуле "зависимость log(ингибитор) - ответ - переменный наклон (4 параметра)", используя программное обеспечение Prism6.

Таблица 47

Дозозависимое снижение экспрессии РНК
АТХN2 человека в клетках A431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	65	45	36	23	1,2
874225	89	72	64	52	> 12,0
874247	50	37	22	13	< 0,4
874248	67	54	45	32	2,2
874249	67	56	32	27	1,6
874272	64	51	35	27	1,4
874273	53	50	34	32	0,8
874702	34	25	16	13	< 0,4
874748	50	44	28	16	0,6
875060	63	44	27	14	1,0
875252	65	61	37	25	1,8
875325	105	80	61	46	8,4
875348	58	41	26	21	0,7
875398	54	33	20	11	0,5
875445	65	55	39	24	1,7
875733	65	54	41	33	1,9
875804	57	34	27	13	0,6
875805	83	70	58	45	7,6
875877	88	68	59	46	8,1

Таблица 48

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	57	46	35	24	0,9
874250	60	51	33	21	1,1
874251	67	49	41	32	1,8
874297	82	82	69	53	> 12,0
874369	78	64	49	36	4,0
874415	62	56	38	26	1,6
874560	44	26	16	10	< 0,4
874703	75	59	47	24	2,5
874752	43	26	18	11	< 0,4
874799	70	63	43	28	2,5
875063	68	58	41	26	2,0
875328	27	15	9	7	< 0,4
875351	54	39	30	20	0,5
875352	80	66	52	40	5,1
875807	68	45	38	27	1,4
875831	61	50	44	36	1,7
875879	50	41	31	22	0,4
875880	61	50	37	30	1,3
875904	69	53	49	33	2,5

Таблица 49

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	66	53	35	28	1,6
708399	87	77	55	33	5,1
874229	72	62	45	72	> 12,0
874254	72	63	49	35	3,5
874276	78	67	57	39	5,5
874277	60	48	46	41	1,8
874300	80	64	41	30	3,0
874610	58	45	24	13	0,8
874682	79	59	44	31	2,9
874706	57	39	26	13	0,7

874753	41	37	25	12	< 0,4
874754	52	40	24	11	0,5
874874	67	50	35	21	1,4
874969	74	55	36	17	1,8
875401	91	83	68	39	8,7
875427	74	49	38	23	1,8
875571	72	62	40	27	2,3
875834	69	58	45	37	3,0
875954	73	53	46	31	2,5

Таблица 50

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	70	43	34	23	1,3
874211	65	50	39	33	1,7
874212	64	51	37	24	1,4
874279	68	54	39	20	1,6
874280	32	20	13	8	< 0,4
874281	48	39	22	14	< 0,4
874325	70	65	50	39	4,2
874327	55	36	32	25	0,5
874348	55	10	109	52	> 12,0
874541	3	3	31743	32	< 0,4
874685	81	78	56	46	8,6
874947	93	73	60	35	5,6
875404	61	54	39	22	1,4
875405	92	72	57	36	5,5
875452	62	42	26	14	0,9
875477	61	57	44	34	2,0
875572	44	36	29	72	<0,4
875764	49	40	23	14	< 0,4
875956	75	55	50	45	4,8

Таблица 51

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	80	49	37	23	2,0
874258	74	67	45	52	> 12,0
874282	41	36	21	13	< 0,4
874283	73	44	33	24	1,5
874591	79	66	53	50	8,4
874615	74	64	45	33	3,1
874639	46	30	17	10	< 0,4
874782	57	46	36	26	0,9
874806	84	84	61	47	11,1
874807	76	61	53	38	4,3
874856	78	59	34	28	2,3
874903	67	59	40	33	2,2
874951	72	61	52	42	4,8
874952	60	43	27	19	0,9
874999	93	77	55	29	4,6
875360	61	42	29	22	0,8
875670	84	63	49	28	3,3
875886	76	60	42	25	2,4
875959	75	58	41	37	2,9

Таблица 52

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	74	44	32	25	1,5
874216	81	55	н.о.	16	2,0
874217	51	40	29	26	< 0,4
874237	66	59	43	30	2,2
874238	86	58	42	37	3,4
874307	173	64	64	68	> 12,0
874544	92	78	71	54	> 12,0
874547	80	59	46	34	3,3
874568	77	59	42	32	2,8
874571	106	79	55	38	5,9
874643	85	62	40	35	3,3
874738	65	46	37	25	1,3

874785	71	58	38	25	2,0
874858	93	86	65	66	> 12,0
875458	42	28	19	12	< 0,4
875650	63	46	31	19	1,1
875793	89	93	78	64	> 12,0
875840	97	81	79	48	> 12,0
875914	60	48	42	38	1,5

Таблица 53

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	59	44	29	21	0,8
874288	64	40	н.о.	16	0,9
874334	57	38	29	28	0,6
874335	56	37	32	27	0,6
874430	60	49	32	25	1,1
874501	54	41	33	21	0,6
874548	68	49	34	23	1,4
874669	40	20	12	10	< 0,4
874764	77	53	51	33	3,1
875148	60	43	39	26	1,0
875196	84	85	64	38	7,8
875315	63	54	36	31	1,6
875341	62	40	30	20	0,9
875389	66	56	38	29	1,8
875485	52	23	16	13	< 0,4
875508	63	57	48	33	2,4
875798	59	42	31	17	0,8
875820	72	67	45	35	3,4
875966	45	31	24	19	< 0,4

Таблица 54

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	59	47	28	20	0,9
874359	84	65	н.о.	16	6,1
874360	75	62	43	38	3,3
874384	50	47	34	32	< 0,4
874385	50	35	29	31	< 0,4
874503	32	21	14	6	< 0,4
874745	65	41	27	16	1,0
874792	58	39	26	19	0,7
874937	64	55	30	22	1,4
875032	35	21	11	6	< 0,4
875319	53	36	22	15	0,5
875414	68	59	42	28	2,2
875416	74	58	48	35	3,3
875512	68	57	42	31	2,2
875680	47	32	22	15	< 0,4
875799	49	39	26	14	< 0,4
875822	62	53	39	27	1,5
875895	76	52	41	33	2,4
875991	65	48	40	27	1,5

Таблица 55

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,44 мкМ	1,33 мкМ	4,00 мкМ	12,00 мкМ	
708199	56	50	36	23	1,0
874244	85	82	н.о.	16	> 12,0
874246	53	40	30	23	0,5
874388	54	51	41	29	1,0
874506	44	24	17	8	< 0,4
874554	30	17	10	4	< 0,4
874627	33	28	17	10	< 0,4
874674	83	75	62	45	9,4
874699	60	39	23	17	0,7
874771	28	19	10	7	< 0,4
874842	60	44	29	20	0,9
874939	45	34	21	15	< 0,4
875083	74	57	46	26	2,4
875346	55	52	38	26	1,0

875347	47	35	39	26	< 0,4
875489	75	71	45	37	3,9
875490	76	68	52	31	3,7
875681	81	76	61	39	7,0
875803	63	53	38	22	1,4

Пример 6. Влияние 5-10-5 МОЕ-гэпмеров со смешанными межнуклеозидными связями на АТХN2 человека *in vitro*, многократные дозы.

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках А431. Клетки высевали с плотностью 10 000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,094, 0,375, 1,500 и 6,000 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 ч из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК АТХN2 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров АТХN2 человека RTS5049 (описанный выше в примере 2) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентной экспрессии РНК АТХN2 по сравнению с необработанными контрольными клетками. Как показано в таблицах ниже, уровни РНК АТХN2 снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. IC₅₀ рассчитывали по формуле "зависимость log(ингибитор) - ответ - переменный наклон (4 параметра)", используя программное обеспечение Prism6.

Таблица 56

Дозозависимое снижение экспрессии РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
	708199	72	52	28	
937383	52	26	н.о.	16	< 0,1
937430	60	24	10	4	0,1
937466	85	62	34	19	0,7
937467	74	52	26	12	0,4
937478	66	44	23	12	0,3
937479	66	35	17	9	0,2
937611	79	54	31	15	0,5
937634	76	51	24	11	0,4
937754	73	34	10	3	0,2
937791	77	47	22	10	0,4
937934	65	37	16	8	0,2
937983	69	34	14	5	0,2
938042	91	58	27	17	0,7
938043	55	28	13	5	0,1
938151	70	48	27	12	0,3
938163	67	38	15	6	0,2
938174	97	67	31	15	0,9
938210	65	33	14	8	0,2

Таблица 57

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
708199	79	51	26	15	0,5
937385	33	15	н.о.	16	< 0,1
937420	68	38	20	10	0,2
937422	55	24	9	5	< 0,1
937456	76	51	21	8	0,4
937468	52	21	8	3	< 0,1
937470	51	25	9	3	< 0,1
937480	41	22	9	5	< 0,1
937494	85	64	34	16	0,7
937552	76	41	19	7	0,3
937578	76	39	23	10	0,3
937683	73	46	24	14	0,4
937792	73	39	21	9	0,3
937794	35	9	4	2	< 0,1
937804	68	42	19	7	0,3
937936	49	19	6	2	< 0,1
937938	63	31	15	11	0,1
937972	55	32	15	5	0,1
938044	66	39	24	10	0,2

Таблица 58

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
708199	77	45	27	16	0,4

937365	63	36	н.о.	16	0,2
937423	81	41	20	11	0,4
937424	67	37	19	11	0,2
937436	82	39	15	5	0,3
937471	57	20	7	2	< 0,1
937508	78	52	23	8	0,4
937579	61	35	14	7	0,2
937591	50	28	9	4	< 0,1
937592	67	35	15	6	0,2
937639	64	39	15	7	0,2
937748	83	55	21	10	0,5
937795	60	28	11	6	0,1
937796	76	55	23	11	0,4
937939	39	20	10	5	< 0,1
937940	63	28	12	6	0,1
937962	90	62	32	13	0,7
937987	77	46	24	14	0,4
938238	87	55	40	20	0,8

Таблица 59

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
708199	80	46	29	13	0,4
937378	66	37	н.о.	16	0,2
937389	64	38	19	15	0,2
937425	63	40	18	9	0,2
937437	82	53	19	7	0,4
937472	86	52	34	16	0,6
937509	86	53	28	12	0,6
937510	76	51	21	8	0,4
937546	73	43	20	9	0,3
937580	68	40	20	12	0,2
937593	68	39	15	5	0,2
937618	50	24	13	6	< 0,1
937725	84	48	24	12	0,5
937737	70	38	20	12	0,2
937738	62	35	15	6	0,2
937941	73	53	29	13	0,4
937942	67	45	19	10	0,3
937989	65	42	16	8	0,2
938170	53	23	10	4	< 0,1

Таблица 60

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
708199	74	45	24	15	0,4
937426	84	63	н.о.	16	0,6
937428	63	41	20	10	0,2
937474	74	42	19	9	0,3
937511	82	51	24	18	0,5
937547	67	41	14	5	0,2
937572	74	46	21	9	0,3
937595	95	66	39	16	0,9
937619	63	39	14	7	0,2
937620	61	37	18	10	0,2
937666	79	41	23	13	0,4
937680	70	38	17	7	0,3
937739	86	49	22	10	0,5
937918	73	41	21	12	0,3
937991	75	49	20	12	0,4
938004	51	20	10	4	< 0,1
938136	68	38	20	7	0,2
938171	83	54	28	11	0,5
938172	78	44	20	9	0,4

Таблица 61

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)				IC ₅₀ (мкМ)
	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
708199	80	48	30	14	0,5
937374	78	42	н.о.	16	0,4
937397	52	27	18	13	< 0,1

937421	72	35	13	5	0,2
937429	43	15	5	3	< 0,1
937465	41	14	6	3	< 0,1
937469	62	28	9	3	0,1
937477	75	49	21	10	0,4
937481	48	18	7	3	< 0,1
937621	69	45	24	12	0,3
937633	68	41	19	7	0,3
937933	93	42	23	12	0,5
937937	71	42	23	12	0,3
937973	53	22	7	3	< 0,1
938041	77	49	24	9	0,4
938045	73	50	27	11	0,4
938173	78	45	21	8	0,4
938221	58	26	14	7	0,1
938237	54	23	11	7	< 0,1

Пример 7. Дизайн гэнмеров со смешанными межнуклеозидными связями, комплементарными РНК АТХN2 человека.

Были разработаны модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте АТХN2 человека. Модифицированные олигонуклеотиды в таблице ниже представляют собой гэнмеры. Гэнмеры имеют сегмент центрального зазора, который содержит 2'-дезоксинуклеозиды и фланкирован сегментами "крыло" как на 5'-конце, так и на 3'-конце, содержащими 2'-МОЕ нуклеотиды. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и фосфоротионатные межнуклеозидные связи. Каждый цитозинный остаток представляет собой 5-метилцитозин. В столбце "Последовательность и химическое обозначение" указана последовательность, включая 5-метицитозины, химическую структуру сахара и химическую структуру межнуклеозидных связей, где нижний индекс "d" представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар; нижний индекс "e" представляет собой 2'-МОЕ-модифицированный сахар; нижний индекс "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; нижний индекс "s" представляет собой фосфоротионатную межнуклеозидную связь; и верхний индекс "m" перед цитозинным остатком указывает на 5-метилцитозин. "Старт-сайт" обозначает крайний 5'-нуклеозид, к которому гэнмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. "Стоп-сайт" обозначает крайний 3'-нуклеозид, к которому гэнмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенной ниже таблице, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты АТХN2 человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. "Н/Д" указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100% комплементарностью.

Модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные РНК АТХN2 человека

Номер соединения	Гэпмерный мотив	Последовательность и химическое обозначение (от 5' к 3')	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 1 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт	SEQ ID NO: 2 Стартовый сайт
702063	5-10-5	${}^m\text{C}_{es}\text{T}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{eo}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{A}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{G}_e$	1123	114 2	49297	4931 6	33
708154	5-10-5	$\text{T}_{es}\text{G}_{eo}\text{G}_{eo}\text{A}_{eo}\text{T}_{eo}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_e$	1089	110 8	49263	4928 2	32 35
755235	5-10-5	${}^m\text{C}_{es}\text{A}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{G}_{eo}\text{A}_{eo}{}^m\text{C}_{esm}\text{C}_{es}\text{A}_e$	1090	110 9	49264	4928 3	32 34
760771	5-8-5	${}^m\text{C}_{es}\text{A}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{G}_{eo}\text{A}_{eo}{}^m\text{C}_{esm}\text{C}_{es}\text{A}_e$	4274	429 1	149025	1490 42	32 92
874430	5-10-5	$\text{G}_{es}\text{T}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{G}_{es}\text{G}_{es}\text{A}_e$	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	32 93
1008800	5-8-5	$\text{T}_{es}\text{G}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{eo}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{T}_{eo}\text{G}_{eo}\text{T}_{es}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_e$	1084	110 1	49258	4927 5	32 32
1008806	5-8-5	$\text{T}_{es}\text{T}_{eo}\text{T}_{eo}\text{T}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{dsm}\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_e$	1090	110 7	49264	4928 1	32 33
1008845	4-10-6	${}^m\text{C}_{es}\text{A}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{G}_{eo}\text{A}_{eom}\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_e$	1080	109 9	49254	4927 3	16 37
1008852	4-10-6	${}^m\text{C}_{es}\text{A}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{G}_{eo}\text{A}_{eo}{}^m\text{C}_{esm}\text{C}_{es}\text{A}_e$	1090	110 9	49264	4928 3	32 34
1008854	4-10-6	${}^m\text{C}_{es}\text{T}_{eo}\text{G}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_e$	1479	149 8	81639	8165 8	12 55
1008858	6-10-4	${}^m\text{C}_{es}\text{A}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{dsm}\text{C}_{ds}\text{T}_{dsm}\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}$ $\text{A}_{ds}\text{G}_{eo}\text{A}_{eo}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_e$	Н/Д	Н/Д	9931	9950	30 87
1008859	6-10-4	$\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{eo}\text{G}_{eo}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{eo}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_e$	Н/Д	Н/Д	9932	9951	21 77
1008860	6-10-4	$\text{A}_{es}\text{G}_{eo}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{eo}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{eo}\text{T}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_e$	Н/Д	Н/Д	9933	9952	31 64
1008861	6-10-4	${}^m\text{C}_{es}\text{G}_{eo}\text{T}_{eo}\text{A}_{eo}\text{T}_{eo}\text{G}_{eo}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}$ $\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{eo}\text{T}_{es}\text{A}_{es}\text{T}_e$	Н/Д	Н/Д	33816	3383 5	22 62
1008862	6-10-4	${}^m\text{C}_{es}\text{A}_{eo}\text{G}_{eo}\text{A}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{dsm}\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}$ $\text{G}_{ds}\text{G}_{eo}\text{A}_{eom}\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_e$	991	101 0	48690	4870 9	11 85
1008863	6-10-4	$\text{A}_{es}\text{T}_{eo}\text{T}_{eom}\text{C}_{eom}\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{dsm}\text{C}_{dsm}\text{C}_{ds}$ $\text{A}_{kom}\text{C}_{es}\text{A}_{es}{}^m\text{C}_e$	1079	109 8	49253	4927 2	15 61

1008864	6-10-4	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{com}C_{es}^mC_{es}A_e$	1080	109 9	49254 9	4927 3	16 37
1008865	6-10-4	$T_{es}^mC_{eo}T_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{eo}T_{es}G_{es}^mC_e$	1084	110 3	49258 3	4927 7	25 44
1008866	6-10-4	$T_{es}T_{eo}^mC_{eo}T_{eo}^mC_{eo}T_{eo}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{eo}^mC_{es}A_{es}G_e$	1649	166 8	83260 8	8327 9	80 4
1008867	6-10-4	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{com}C_{es}^mC_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	57472 Д	5749 1	25 03
1008868	6-10-4	$T_{es}G_{eo}G_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{eo}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{eo}A_{es}G_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	9003 Д	9022 Д	18 00
1008869	6-10-4	$G_{es}T_{eo}T_{eo}A_{eo}^mC_{eo}T_{eo}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{eo}T_{es}G_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	45744 Д	4576 3	32 91
1008870	6-10-4	$T_{es}G_{eo}G_{eo}A_{eo}T_{eo}T_{eo}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{eo}T_{es}^mC_{es}A_e$	1089	110 8	49263 8	4928 2	32 35
1008871	6-10-4	$^mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{com}^mC_{es}^mC_{es}A_e$	1090	110 9	49264 9	4928 3	32 34
1008872	6-10-4	$^mC_{es}T_{eo}^mC_{eo}T_{eo}^mC_{eo}^mC_{eo}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{eo}A_{es}^mC_{es}G_e$	1123	114 2	49297 2	4931 6	33 33
1008873	6-10-4	$^mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{com}^mC_{es}^mC_{es}A_e$	1479	149 8	81639 8	8165 8	12 55
1008874	6-10-4	$A_{es}A_{eo}T_{eo}G_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{dsm}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{dsm}$ $C_{ds}A_{eo}^mC_{eo}^mC_{es}A_{es}^mC_e$	1538	155 7	81698 7	8171 7	15 8
1008875	6-10-4	$A_{es}^mC_{eo}A_{es}G_{es}A_{es}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^{ds}$ $^mC_{eo}T_{eo}G_{es}^mC_{es}^mC_e$	1651	167 0	83262 0	8328 1	17 2
1008876	6-10-4	$G_{es}T_{eo}G_{eo}A_{eo}T_{eo}G_{eo}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{eo}T_{es}T_{es}A_e$	2460	247 9	91730 9	9174 9	11 88
1008877	5-10-5	$G_{es}T_{eo}A_{eo}T_{eo}G_{eo}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}T_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_e$	Н/Д	Н/ Д	33815 Д	3383 4	32 94
1008878	5-10-5	$T_{es}^mC_{eo}G_{eo}T_{eo}A_{eo}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{eo}^mC_{eo}T_{es}T_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	33817 Д	3383 6	32 95
1008879	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{com}^mC_{es}^mC_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	48687 Д	4870 6	32 96
1008880	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{com}^mC_{es}^mC_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	48688 Д	4870 7	32 97
1008881	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}G_{es}^mC_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{eo}A_{com}^mC_{es}^mC_{es}^mC_e$	Н/Д	Н/ Д	48689 Д	4870 8	32 36
1008882	5-10-5	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}$ $T_{com}C_{eo}T_{es}G_{es}T_e$	1086	110 5	49260 5	4927 9	32 98
1008883	5-10-5	$G_{es}T_{eo}T_{eo}A_{eo}^mC_{eo}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}T_{eo}^mC_{eo}T_{es}G_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	45744 Д	4576 3	32 91

1008884	5-10-5	$T_{es}T_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{ds}^m$ $mC_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_e$	1091	111 0	49265 4	4928 4	32 37
1008885	5-10-5	$G_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{esm}C_{ds}A_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}T_{eo}G_{eom}C_{es}A_{es}A_e$	1092	111 1	49266 5	4928 5	32 99
1008886	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{esm}C_{es}A_e$	1093	111 2	49267 6	4928 6	33 00
1008887	5-10-5	$T_{es}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{es}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $mC_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_e$	1120	113 9	49294 3	4931 3	33 01
1008888	5-10-5	$mC_{es}T_{eo}mC_{eo}mC_{eo}A_{eo}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}mC_{ds}A_{eo}mC_{eo}G_{es}T_{es}T_e$	1121	114 0	49295 4	4931 4	32 38
1008889	5-10-5	$T_{es}mC_{eo}T_{eo}mC_{eo}mC_{eo}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $mC_{ds}T_{ds}T_{ds}mC_{eo}A_{eo}mC_{es}G_{es}T_e$	1122	114 1	49296 5	4931 5	32 39
1008890	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}mC_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{esm}C_{es}A_e$	1647	166 6	83258 7	8327 7	33 02
1008891	5-10-5	$G_{es}T_{eo}G_{eo}G_{eo}T_{eo}G_{ds}T_{ds}G_{ds}mC_{ds}G_{ds}mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{eo}G_{eo}A_{es}mC_{es}mC_e$	Н/Д	Н/ Д	9001	9020	33 03
1008892	5-10-5	$G_{es}G_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{eo}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}mC_{ds}G_{ds}mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{eo}A_{eo}G_{es}A_{es}mC_e$	Н/Д	Н/ Д	9002	9021	33 04
1008893	5-10-5	$G_{es}T_{eo}G_{eo}G_{eo}T_{eo}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}mC_{ds}$ $G_{ds}mC_{ds}A_{ds}T_{eo}G_{eo}T_{es}A_{es}G_e$	Н/Д	Н/ Д	9004	9023	33 05
1008894	5-10-5	$mC_{es}G_{eo}T_{eo}G_{eo}G_{eo}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $mC_{ds}G_{ds}mC_{ds}A_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	9005	9024	33 06
1008895	5-10-5	$A_{es}T_{eo}T_{esm}C_{es}mC_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{dsm}C_{ds}A_{ds}mC_{dsm}C_{ds}$ $A_{ds}mC_{ds}A_{eo}mC_{eo}T_{es}G_{es}G_e$	1279	129 8	76416 5	7643 5	33 07
1008896	5-10-5	$A_{es}T_{eo}T_{eom}C_{es}mC_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}mC_{ds}A_{ds}mC_{dsm}C_{ds}$ $A_{ds}mC_{ds}A_{eo}mC_{eo}T_{es}G_{es}G_e$	1280	129 9	76417 6	7643 6	33 08
1008897	5-10-5	$A_{es}T_{eo}T_{eom}C_{esm}C_{es}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}mC_{ds}A_{dsm}C_{ds}mC_{ds}$ $A_{ds}mC_{ds}A_{eo}mC_{eo}T_{es}G_{es}G_e$	1281	130 0	76418 7	7643 7	33 09
1008898	5-10-5	$T_{es}G_{eo}A_{es}A_{es}T_{es}T_{dsm}C_{ds}mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}mC_{ds}A_{ds}$ $mC_{dsm}C_{eo}A_{eom}C_{es}A_{es}mC_e$	1283	130 2	76420 9	7643 9	33 10
1008899	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}mC_{ds}T_{ds}mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{esm}C_{es}A_e$	1284	130 3	76421 0	7644 0	33 11
1008900	5-10-5	$G_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{esm}C_{ds}A_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}T_{eo}G_{eo}mC_{es}A_{es}A_e$	1285	130 4	76422 1	7644 1	33 12
1008901	5-10-5	$A_{es}A_{eo}T_{eo}G_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{dsm}C_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}A_{eo}mC_{eo}mC_{es}A_{es}mC_e$	1686	170 5	83297 6	8331 6	33 13
1008902	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}G_{eo}A_{es}mC_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{eo}A_{eo}mC_{esm}C_{es}mC_e$	1689	170 8	83300 9	8331 9	33 14
1008903	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}mC_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{esm}C_{es}A_e$	1691	171 0	83302 1	8332 1	33 15

1008904	5-10-5	$A_{es}A_{eo}T_{eo}T_{com}C_{dsm}C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ko}A_{esm}C_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	45741	4576 0	33 16
1008905	5-10-5	$A_{es}T_{eo}G_{es}A_{es}A_{es}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}^mC_{eom}C_{eo}A_{esm}C_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	45742	4576 1	33 17
1008906	5-10-5	$G_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}T_{esm}C_{ds}A_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}T_{eo}G_{eo}^mC_{es}A_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	45743	4576 2	33 18
1008907	5-10-5	$T_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}$ $T_{eo}^mC_{eo}T_{es}G_{es}T_e$	891	910	45745	4576 4	33 19
1008908	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{es}^mC_{es}A_e$	991	101 0	48690	4870 9	11 85
1008909	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}G_{eo}A_{es}^mC_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{es}^mC_{es}^mC_e$	991	101 0	48690	4870 9	11 85
1008910	5-10-5	$T_{es}T_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}$ $dsT_{eo}G_{eo}T_{es}T_{es}T_e$	1084	110 3	49258	4927 7	25 44
1008911	5-10-5	$T_{es}T_{eo}T_{es}G_{es}T_{es}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $mC_{eo}T_{eo}G_{es}T_{es}T_e$	1084	110 3	49258	4927 7	25 44
1008912	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{es}^mC_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	57471	5749 0	21 21
1008913	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{es}^mC_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	57471	5749 0	21 21
1008914	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{es}^mC_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	57472	5749 1	25 03
1008915	5-10-5	$mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{dsm}C_{ds}T_{dsm}C_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{eo}A_{eom}C_{es}^mC_{es}A_e$	Н/Д	Н/ Д	57472	5749 1	25 03
1008916	5-10-5	$T_{es}T_{eo}^mC_{eo}T_{eo}^mC_{es}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{eo}^mC_{eo}^mC_{es}A_{es}G_e$	1649	166 8	83260	8327 9	80 4
1008917	5-10-5	$A_{esm}C_{eo}A_{es}G_{es}A_{es}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $mC_{eo}T_{eo}G_{es}^mC_{es}^mC_e$	1649	166 8	83260	8327 9	80 4

Пример 8. Влияние МОЕ гэнперов со смешанными межнуклеозидными связями на АТХN2 человека *in vitro*, многократные дозы.

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках А431. Клетки высевали с плотностью 11 000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,023, 0,094, 0,375, 1,500 или 6,000 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 48 ч из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК АТХN2 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и АТХN2 праймеров человека RTS5051 (прямая последовательность TCCAGTAGCAAGGACCAGT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 16; обратная последовательность CAATACTGTTCTGTCTGGGAGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 17; последовательность зонда ACTGACCACTGATGACCACGTTCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID: 18) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентной экспрессии РНК АТХN2 по сравнению с необработанными контрольными клетками. Как показано в таблицах ниже, уровни РНК АТХN2 снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. IC₅₀ рассчитывали по формуле "зависимость log(ингибитор) - ответ - переменный наклон (4 параметра)", используя программное обеспечение Prism6.

Таблица 63

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках А431

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)					IC ₅₀ (мкМ)
	0,023 мкМ	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
756993	88	83	59	37	22	0,8
874218	99	83	56	37	22	0,7
1008800	99	86	57	34	22	0,7
1008806	90	84	67	41	32	1,2
1008845	94	74	54	32	24	0,6
1008852	90	70	39	19	10	0,3
1008854	97	83	71	54	43	2,7
1008862	105	82	79	40	29	1,3
1008865	95	56	36	17	8	0,2
1008870	95	73	46	24	14	0,4
1008871	95	83	63	40	26	0,9
1008872	90	78	69	49	36	1,6
1008874	94	78	54	36	26	0,7
1008875	83	69	40	24	13	0,3
1008881	91	71	61	57	43	2,4
1008884	86	116	40	22	14	0,3
1008888	84	62	39	20	12	0,2
1008889	84	60	31	18	10	0,2
1008910	90	77	49	23	14	0,4

Пример 9. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на АТХN2 человека *in vitro*, многократные дозы.

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Клетки высевали с плотностью 35000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,023, 0,094, 0,375, 1,500 или 6,000 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 часа из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК АТХN2 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров АТХN2 человека RTS5051 (описанный в данном документе в примере 8) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента РНК АТХN2 по сравнению с необработанным контролем. Как показано в таблицах ниже, уровни РНК АТХN2 снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. IC₅₀ рассчитывали по формуле "зависимость log(ингибитор) - ответ - переменный наклон (4 параметра)", используя программное обеспечение Prism6.

Таблица 64

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках SH-SY5Y

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)					IC ₅₀ (мкМ)
	0,023 мкМ	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
756993	131	98	73	37	15	1,0
874218	111	89	62	26	15	0,7
1008800	96	89	64	45	19	1,0
1008806	102	99	74	55	34	2,1
1008854	90	86	75	56	31	1,9
1008862	114	107	78	50	21	1,5

Таблица 65

Дозозависимое снижение экспрессии
РНК АТХN2 человека в клетках SH-SY5Y

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)					IC ₅₀ (мкМ)
	0,023 мкМ	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
1008865	108	97	74	35	16	1,0
1008870	109	99	90	52	24	1,7
1008874	98	90	75	42	27	1,3
1008888	100	95	72	43	30	1,4
1008889	91	86	58	36	15	0,7
1008910	106	106	85	50	23	1,6

Пример 10. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на РНК АТХN2 макаки-резуса *in vitro*, многократные дозы.

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, которые также комплементарны АТХN2 макаки-резуса, были протестированы в различных дозах на клетках обезьян линии LLC-MK2. Клетки высевали с плотностью 20 000 клеток на лунку и трансфицировали путем свободного поглощения с концентрациями модифицированного олигонуклеотида 0,023, 0,094, 0,375, 1,500 или 6,000 мкМ, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 ч из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК АТХN2 с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Набор зондов и праймеров АТХN2 человека RTS5051 (описанный в данном документе в примере 8) использовали для измерения уровней РНК. Уровни РНК АТХN2 относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентной экспрессии РНК АТХN2 по сравнению с необработанными контрольными клетками. Как показано в таблицах ниже, уровни РНК АТХN2 снижались дозозависимым образом в клетках, обработанных модифицированным олигонуклеотидом. IC₅₀ рассчитывали по формуле "зависимость log(ингибитор) - ответ - переменный наклон (4 параметра)", используя программное обеспечение Prism6.

Таблица 66

Дозозависимое снижение экспрессии РНК АТХN2 человека в клетках макаки-резуса линии LLC-MK2

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)					IC ₅₀ (мкМ)
	0,023 мкМ	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
756993*	140	124	107	69	26	2,8
874218*	114	97	83	50	21	1,5
1008800	106	108	85	57	31	2,2
1008806	102	103	97	84	50	7,3
1008854	87	88	78	59	34	2,3
1008862	97	99	87	58	29	2,2

* Олигонуклеотиды содержать одно несовпадение для макаки-резуса.

Таблица 67

Дозозависимое снижение экспрессии РНК АТХN2 человека в клетках макаки-резуса линии LLC-MK2

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)					IC ₅₀ (мкМ)
	0,023 мкМ	0,094 мкМ	0,375 мкМ	1,500 мкМ	6,000 мкМ	
1008865	114	105	101	56	22	2,1
1008870	107	87	76	58	26	1,7
1008874	90	82	66	39	18	0,7
1008888	91	85	82	53	24	1,7
1008889	75	78	68	36	15	0,9
1008910	86	94	79	72	31	2,7

Пример 11. Дизайн 5-8-5 МОЕ гэлперов со смешанными межнуклеозидными связями, комплементарными РНК АТХN2 человека.

Были разработаны модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте АТХN2 человека. Модифицированные олигонуклеотиды в таблице ниже представляют собой 5-8-5 МОЕ гэлперы. Гэлперы имеют длину 18 азотистых оснований, причем сегмент "центральный гэл" содержит восемь 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами "крыло" как на 5'-конце, так и на 3'-конце из которых содержит пять 2'-МОЕ нуклеозидов. Сахарный мотив для гэлперов (от 5' к 3'): eeeeeeeeeeeeee; где "d" представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар, а "e" представляет 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и тиофосфатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэлперов: (от 5' к 3'): soossssssooss; где "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а "s" представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. Каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин. "Старт-сайт" обозначает крайний 5'-нуклеозид, к которому гэлпер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. "Стоп-сайт" обозначает крайний 3'-нуклеозид, к которому гэлпер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенной ниже таблице, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты АТХN2 человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. "Н/Д" указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100% комплементарностью.

044985

1008793	GTACTTCACATTTGGAGC	992	1009	48691	48708	324 7
1008794	TGTACTTCACATTTGGAG	993	1010	48692	48709	324 8
1008795	TTTTCTCATGTGCGGCAT	1079	1096	49253	49270	324 9
1008796	CTTTTCTCATGTGCGGCA	1080	1097	49254	49271	325 0
1008797	ACTTTTCTCATGTGCGGC	1081	1098	49255	49272	325 1
1008798	TACTTTTCTCATGTGCGG	1082	1099	49256	49273	325 2
1008799	GTACTTTTCTCATGTGCG	1083	1100	49257	49274	325 3
1008801	CTGTACTTTTCTCATGTG	1085	1102	49259	49276	325 4
1008802	TCTGTACTTTTCTCATGT	1086	1103	49260	49277	325 5
1008803	TTCTGTACTTTTCTCATG	1087	1104	49261	49278	325 6
1008804	ATTCTGTACTTTTCTCAT	1088	1105	49262	49279	325 7
1008805	GATTCTGTACTTTTCTCA	1089	1106	49263	49280	325 8
1008807	TGGATTCTGTACTTTTCT	1091	1108	49265	49282	325 9
1008808	CTGGATTCTGTACTTTTCT	1092	1109	49266	49283	326 0
1008809	CTCCATTATTTCTTCACG	1123	1140	49297	49314	326 1
1008810	TCTCCATTATTTCTTCAC	1124	1141	49298	49315	326 2
1008811	CTCTCCATTATTTCTTCA	1125	1142	49299	49316	326 3
1008812	TAAGTGGTTTGCCCTTGC	1477	1494	81637	81654	326 4
1008813	CTAACTGGTTTGCCCTTG	1478	1495	81638	81655	326 5
1008814	GCTAACTGGTTTGCCCTT	1479	1496	81639	81656	326 6

1008815	TGCTAACTGGTTTGCCCT	1480	1497	81640	81657	326 7
1008816	CTGCTAACTGGTTTGCCC	1481	1498	81641	81658	326 8
1008817	TCTGCTAACTGGTTTGCC	1482	1499	81642	81659	326 9
1008818	TTCTGCTAACTGGTTTGC	1483	1500	81643	81660	327 0
1008819	TCATCATTTTCCAGGGCC	1536	1553	81696	81713	327 1
1008820	ATCATCATTTTCCAGGGC	1537	1554	81697	81714	327 2
1008821	TATCATCATTTTCCAGGG	1538	1555	81698	81715	327 3
1008822	CTATCATCATTTTCCAGG	1539	1556	81699	81716	327 4
1008823	CCTATCATCATTTTCCAG	1540	1557	81700	81717	327 5
1008824	TCCTATCATCATTTTCCA	1541	1558	81701	81718	327 6
1008825	CTCCTATCATCATTTTCC	1542	1559	81702	81719	327 7
1008826	CTATTTCTTTGTCCAGGA	1647	1664	83258	83275	327 8
1008827	TCTATTTCTTTGTCCAGG	1648	1665	83259	83276	327 9
1008828	CTCTATTTCTTTGTCCAG	1649	1666	83260	83277	328 0
1008829	TCTCTATTTCTTTGTCCA	1650	1667	83261	83278	328 1
1008830	TTCTCTATTTCTTTGTCC	1651	1668	83262	83279	328 2
1008831	CTTCTCTATTTCTTTGTC	1652	1669	83263	83280	328 3
1008832	ACTTCTCTATTTCTTTGT	1653	1670	83264	83281	328 4
1008833	GTGGTGTGCGCATGTAGA	Н/Д	Н/Д	9003	9020	328 5
1008834	GGTGGTGTGCGCATGTAG	Н/Д	Н/Д	9004	9021	328 6
1008835	TGGTGGTGTGCGCATGTA	Н/Д	Н/Д	9005	9022	328 7
1008836	TACTGTTTCGACCTCTGA	Н/Д	Н/Д	45744	45761	328 8
1008837	TTACTGTTTCGACCTCTG	891	908	45745	45762	328 9
1008838	GTTACTGTTTCGACCTCT	892	909	45746	45763	329 0

Пример 12. Дизайн 4-10-6 МОЕ гэлмеров со смешанными межнуклеозидными связями, комплементарными РНК АТХN2 человека.

Были разработаны модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте АТХN2 человека. Модифицированные олигонуклеотиды в таблице ниже представляют собой 4-10-6 МОЕ гэлмеры. Гэлмеры имеют длину 20 азотистых оснований, причем сегмент "центральный гэл" содержит восемь 2'-дезоксинуклеозидов и фланкирован сегментами "крыло" как на 5'-конце, так и на 3'-конце из которых содержит пять 2'-МОЕ нуклеозидов. Сахарный мотив для гэлмеров (от 5' к 3'): eeeeddddddddeeeeee; где "d" представляет собой 2'-дезоксирибозный сахар, а "e" представляет 2'-МОЕ-модифицированный сахар. Межнуклеозидные связи представляют собой смешанные фосфодиэфирные и тиофосфатные связи. Мотив межнуклеозидной связи для гэлмеров: (от 5' к 3'): soosssooooooss; где "o" представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а "s" представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. Каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин. "Старт-сайт" обозначает крайний 5'-нуклеозид, к которому гэлмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека. "Стоп-сайт" обозначает крайний 3'-нуклеозид, к которому гэлмер является комплементарным в последовательности нуклеиновой кислоты человека.

Каждый модифицированный олигонуклеотид, указанный в приведенной ниже таблице, является комплементарным последовательностям нуклеиновой кислоты АТХN2 человека SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, как указано. "Н/Д" указывает, что модифицированный олигонуклеотид не комплементарен этой конкретной нуклеиновой кислоте со 100% комплементарностью.

Таблица 69

4-10-6 МОЕ гэлмеры со смешанными межнуклеозидными связями, комплементарными РНК АТХN2 человека

Номер соединения	Последовательность (5'-3')	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SE
		NO: 1	NO: 1	NO: 2	NO: 2	Q
		Стартовый сайт	Стоп сайт	Стартовый сайт	Стоп сайт	ID NO:
1008839	СТТАGAGTTTTGCCTTCCA	Н/Д	Н/Д	9931	9950	308 7
1008840	GCTTAGAGTTTTGCCTTCC	Н/Д	Н/Д	9932	9951	217 7

1008841	AGCTTAGAGTTTTTGCC TTC	Н/Д	Н/Д	9933	9952	316 4
1008842	CGTATGTTTGTCTGTCTTAT	Н/Д	Н/Д	33816	33835	226 2
1008843	TGTA CTTCACATTTGGAGCC	991	1010	48690	48709	118 5
1008844	ACTTTTCTCATGTGCGGCAT	1079	1098	49253	49272	156 1
1008846	TCTGTACTTTTCTCATGTGC	1084	1103	49258	49277	254 4
1008847	TTCTCTATTTCTTTGTCCAG	1649	1668	83260	83279	804
1008848	ACACAGTTTCACTAGGTTCT	Н/Д	Н/Д	57472	57491	250 3
1008849	TGGTGGTGTGCGCATGTAGA	Н/Д	Н/Д	9003	9022	180 0
1008850	GTTACTGTTTCGACCTCTGA	Н/Д	Н/Д	45744	45763	329 1
1008851	TGGATTCTGTACTTTTCTCA	1089	1108	49263	49282	323 5
1008853	CTCTCCATTATTTCTTCACG	1123	1142	49297	49316	33
1008855	CSTATCATCATTTCCAGGG	1538	1557	81698	81717	158
1008856	ACTTCTCTATTTCTTTGTCC	1651	1670	83262	83281	172
1008857	GTGATGTTTCATGGGTTTA	2460	2479	91730	91749	118 8

Пример 13. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных РНК АТХN2 человека, у мышей дикого типа, оценка по шкале батареи КФТ за 3 ч.

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, тестировали на мышах дикого типа для оценки переносимости олигонуклеотидов. Также были протестированы олигонуклеотиды сравнения 564122, 564127, 564133, 564143, 564150, 564188, 564210, 564216, описанные выше и в WO 2015/143246. Каждой мышши C57/B16 дикого типа интрацеребровентрикулярно вводили одну дозу в 700 мкг модифицированного олигонуклеотида, указанную в таблице ниже. Каждая группа обработки состояла из 4 мышшей. Группе из 3 мышшей вводили ФСБ в качестве отрицательного контроля для каждого эксперимента (указаны в отдельных таблицах ниже). Через 3 ч после инъекции мышшей оценивали по 7 разным критериям. Критерии: (1) мышшь была в сознании, активной, реагировала на раздражители; (2) мышшь стояла или горбилась без стимулов; (3) мышшь демонстрировала любое движение без стимулов; (4) мышшь демонстрировала движение вперед после поднятия; (5) мышшь демонстрировала любое движение после поднятия; (6) мышшь реагировала на защемление хвоста; (7) ровное дыхание. Для каждого из 7 критериев мышши получали балл подшкалы 0, если она соответствовала критериям, и 1, если она не соответствовала (балл по шкале батареи клинко-функциональных тестов или батареи КФТ). После того, как все 7 критериев были оценены, оценки суммировали для каждой мышши и усредняли по каждой группе обработки. Результаты представлены в виде среднего балла для каждой группы лечения в таблицах ниже.

Таблица 70

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
564122	7,00
564127	7,00
564133	7,00
564143	7,00
564150	7,00
564188	7,00
564210	7,00
564216	7,00

Таблица 71

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
708151	0
757066	3,00
760782	6,00
708154	5,25
757052	5,50
755233	4,00
702063	5,75
755235	5,25
756978	3,75
757130	4,00
757162	6,00
757089	3,75
757210	6,25
760771	4,00
708199	6,75
757055	3,25
757234	6,00

Таблица 72

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
874211	2,00
874251	3,00
874216	5,00
874217	3,75
874280	4,50
874249	6,50
874282	4,50
874212	2,25
874279	6,25
874288	6,00
874281	4,50
874327	5,00
874388	1,00
874384	4,50
874246	0,25
874247	0
874250	6,75
874277	7,00
874283	7,00
874334	5,00
874335	6,25
874385	4,50

Таблица 73

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
874771	6,25
874754	0
874702	1,00
874745	2,50
874748	5,25
874752	3,00
874753	2,00
874501	0
874503	6,00
874669	0
874706	5,00
874738	5,25
874782	5,00

Таблица 74

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
874785	2,00
874842	6,25
875389	4,50
875148	3,00
874939	5,25
875032	3,25
875328	6,50
875319	2,25
875341	2,25
875252	0
874969	6,00
875346	1,00
875347	0
874792	2,75
875360	2,50
874874	7,00
874903	5,00
874937	0
875063	3,50
875315	5,50

Таблица 75

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
875485	3,50
875680	6,00
875650	3,75
875804	2,00
875764	4,00
875427	6,25
875966	0
875803	2,25
875477	4,00
875799	4,00
875807	3,00
875822	4,00
875398	6,50
875452	2,50

Таблица 76
Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
937471	4,00
937481	3,00
937480	1,00
937508	4,00
937468	3,00
937467	1,00
937456	0,75
937509	2,00
937383	2,00
937385	3,50
937424	6,00
937422	6,50
937478	6,00
937423	6,25
937437	0,25
937477	6,00
937436	0
937421	5,50
937465	3,75
937469	2,50
937470	3,50
937365	0

Таблица 77

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
937680	4,00
937639	0
937794	3,00
937792	0
937547	0
937739	3,75
937633	2,00
937754	4,00
937620	3,00
937611	0
937725	0
937795	4,75
937579	1,00
937591	6,00
937510	0
937572	0
937511	1,00
937738	3,00
937593	3,75
937592	4,50
937748	4,50
937578	0
937618	0
937619	0

Таблица 78

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
937936	4,00
937939	4,00
937989	0
937938	6,00
937934	1,00
938163	0
937796	0
937987	3,00

044985

938004	1,00
937991	0
938174	0
938173	0
938237	4,00
937983	0
937940	6,50
937942	5,00
937972	2,50
938170	0
938172	0
938221	0
937973	4,50
938043	1,00
938136	3,00
938210	2,00

Таблица 79

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарей КФТ за 3 часа
874430	4,50
874554	4,00
874639	4,00
874272	4,00
874952	4,00
875348	1,00
874548	4,00
875060	2,00
874627	2,00
874560	2,25
874506	1,75
874610	3,50
874541	4,00
874699	1,00
875880	6,00
875798	0
875445	5,50
875404	3,00
874415	3,25

044985

875831	0
875914	5,25
875351	6,00
875879	3,50
874273	6,25
875458	6,50
875733	6,50
875991	6,00

Таблица 80

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
874218	1,00
756993	1,00
756994	1,00
708202	2,00
757072	1,00
757073	1,00
756996	1,00
757021	2,25
708201	3,00
756997	0
874213	1,00
757074	1,00
708203	2,50
708152	4,50
708153	4,50
756992	6,00
874215	5,00
708200	7,00
757075	4,50
756959	4,25
1008838	6,00

Таблица 81

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
-------------------------	--------------------------------------

044985

874239	1,00
874252	1,00
874219	1,25
874237	1,00
874221	2,25
1008793	1,00
1008792	3,25
1008794	3,50
937364	6,25
1008795	5,50
1008796	5,50
1008797	3,25
874236	4,75
874238	3,75
875033	4,25
937472	5,00
937473	4,00
1008791	6,00
937361	5,00
874549	6,50

Таблица 82

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008806	2,50
1008800	0
1008811	0
1008817	2,00
1008810	1,00
1008803	2,50
1008805	1,00
1008804	0
1008802	0,50
1008799	1,25
1008798	4,75
1008801	3,50
1008807	5,25
1008808	3,75
1008809	3,50
1008813	7,00
1008812	6,00
1008814	6,50
1008815	6,00
1008816	4,00

Таблица 83

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008819	1,00
1008829	1,00
1008830	1,00
1008825	0
1008818	1,75
1008824	1,00
1008822	1,00
1008831	0
1008832	2,00
1008821	1,50
1008823	1,00
1008820	4,50
1008826	3,25
1008827	5,00
1008828	3,50
1008836	4,75
1008837	6,00
1008834	7,00
1008833	6,75
1008835	6,25

Таблица 84

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008854	1,00
1008845	1,75
1008852	2,00
1008853	3,00

044985

1008844	2,50
1008851	3,50
1008856	0
1008855	1,75
1008786	5,50
1008790	6,50
1008846	0
1008843	1,00
937793	1,00
1008787	6,00
1008848	0
1008789	6,00
1008788	4,00
1008847	4,00
1008839	5,50
1008840	4,00
1008841	4,00
1008842	4,00
1008857	6,00
1008850	6,50
1008849	6,75

Таблица 85

Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарей КФТ за 3 часа
1008870	1,00
1008862	2,50
1008874	1,25
1008865	1,00
1008872	2,00
1008871	1,00
1008875	1,25
1008867	1,00
1008863	6,50
1008864	5,50
1008873	5,50
1008866	4,00
1008858	4,50
1008859	5,00
1008860	5,00
1008861	6,75
1008877	6,00
1008876	4,00
1008869	5,00
1008868	7

Таблица 86
Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008888	1,00
1008889	0,75
1008881	1,00
1008884	2,00
1008890	3,50
1008887	1,00
1008882	1,00
1008879	5,75
1008880	5,25
1008885	4,75
1008886	4,00
1008895	5,50
1008896	6,00
1008897	5,75
1008878	6,25
1008883	6,50
1008891	5,50
1008892	7,00
1008893	7,00
1008894	6,25

Таблица 87
Показатели переносимости у мышей дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008910	0
1008899	1,00
1008901	0

1008908	3,00
1008911	1,00
1008902	0
1008915	2,00
1008900	0
1008909	3,00
1008905	3,00
1008916	4,00
1008917	4,00
1008898	3,50
1008903	4,00
1008912	4,75
1008913	4,00
1008914	4,75
1008904	4,00
1008906	4,50
1008907	6,25

Пример 14. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных РНК АТХN2 человека, у крыс дикого типа, оценка по шкале батареи КФТ.

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, тестировали на крысах линии Спрег - Доули для оценки переносимости олигонуклеотидов. Каждая крыса линии Спрег - Доули получала одну интратекальную (и/т) дозу 3 мг олигонуклеотида, указанного в таблице ниже. Каждая группа обработки состояла из 4 крыс. Группа из 4 крыс получала ФСБ в качестве отрицательного контроля для каждого эксперимента (указаны в отдельных таблицах ниже). Через 3 ч после инъекции у каждой крысы оценивали движение 7 различных частей тела. 7 частей тела: (1) хвост крысы; (2) задняя сторона крысы; (3) тазовые конечности крысы; (4) задние лапы крысы; (5) передние лапы крысы; (6) передняя сторона крысы; (7) голова крысы. Для каждой из 7 различных частей тела каждой крысе был присвоен балл подшкалы 0, если часть тела была в движении, или 1, если часть тела не двигалась (балл по шкале батареи клинико-функциональных тестов или батареи КФТ). После оценки всех 7 критериев баллы суммировали для каждой крысы и усредняли в каждой группе лечения. Результаты представлены в таблицах ниже.

Таблица 88

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
708151	2,00
708154	3,00
755235	3,00
756978	3,00
757130	3,75
757089	2,00

Таблица 89

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
874211	2,25
874251	3,50
874754	1,50
874745	3,00
874785	1,00
874212	2,75
875148	2,50
875032	2,00
874753	3,50
875319	2,25
875341	1,00
875252	1,00
875485	1,75
874388	1,75
875346	1,25
875347	1,00
874792	2,00
875360	3,25
875477	4,00

Таблица 90

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
875650	4,00
875804	1,75
875764	2,00
875966	0,25
875803	1,50
875799	4,00
875807	1,50
875822	3,75

Таблица 91

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
937481	3,00
937480	1,25
937508	5,25
937468	2,50
937467	3,00
937456	2,50
937383	1,00
937385	2,75
937437	1,25
937436	2,25

Таблица 92

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
937680	4,25
937639	1,00
937547	0
937739	3,00
937633	3,00
937611	1,00
937725	0,75
937579	2,00
937510	0
937572	0,50
937511	0,75
937738	4,25
937593	2,00
937592	4,00
937748*	3,67
937578	1,75
937618	0,50
937619	1,75

* В эту группу лечения вошли 3 крысы.

Таблица 93

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
874218	2,00
756993	2,75
756994	2,75
874239	1,75
708202	2,75
757072	1,50
757073	2,50
874252	1,75
756996	0,75
757021	4,25
874219	3,00
708201	3,75
874237	2,25
756997	0,05
874213	1,00
874221	3,00
757074	1,50
708203	3,00

Таблица 94

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008806	1,50
1008800	0
1008819	2,00
1008829	1,50
1008811	0
1008830	0,25
1008825	0
1008817	0,75
1008810	0
1008818	2,00

Таблица 95

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008862	0,75
1008854	2,25
1008845	2,00
1008852	3,00
1008853	1,75
1008844	1,50
1008851	3,00
1008856	0,50
1008855	1,00
1008846	1,00
1008843	2,50
937793	1,00
1008848	1,25

Таблица 96

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008870	1,25
1008874	3,00
1008865	1,50
1008888	1,00
1008889	1,00
1008872	2,50
1008871	1,00
1008875	1,75
1008881	2,25
1008884	3,00
1008887	1,25
1008882	2,75
1008867	2,50

Таблица 97

Показатели переносимости у крыс дикого типа

Номер соединения	Батарея КФТ за 3 часа
1008910	2,25
1008899	2,50
1008901	2,00
1008908	2,00
1008911	2,75
1008902	2,75
1008890	3,25
1008915	2,25
1008900	2,00
1008909	3,00
1008905	3,25

Пример 15. Активность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных РНК АТХN2 человека, у трансгенных мышей.

Модифицированные олигонуклеотиды, описанные выше, были протестированы на модели трансгенной мыши ВАС-АТХN2-Q22, которая была создана с использованием ВАС (бактериальной искусственной хромосомы) человека размером 169 т.п.н., RP11-798L5, которая содержала весь локус АТХN2 человека размером 150 т.п.н. с 22 САG-повторами в кодирующей последовательности, 16 т.п.н. 5'-фланкирующей геномной последовательности и 3 т.п.н. 3'-фланкирующей геномной последовательности (Dansithong et al., PLoS Genetics, 2015).

Мыши hАТХN2 были разделены на группы по 3-4 мышей в каждой. Две группы были протестированы с применением каждого соединения. Каждая мышь hАТХN2 получала однократную интрацеребровентрикулярную (ICV) дозу 350 мкг модифицированного олигонуклеотида. Группа, получавшая инъекцию ФСБ, служила в качестве контрольной группы, с которой сравнивали группы, получавшие олигонуклеотиды. Через две недели мышей умерщвляли и РНК экстрагировали из ткани коры головного мозга и спинного мозга для ПЦР-анализа в реальном времени для измерения экспрессии РНК АТХN2 методом ПЦР-анализа в реальном времени с использованием набора зондов и праймеров hAtaxin_LTS01321, описанного в примере 1 выше. Результаты представлены в виде процента экспрессии РНК АТХN2 по отношению к контролю ФСБ, нормализованному к GADPH. Как показано в таблице ниже, обработка модифицированными олигонуклеотидами приводила к значительному увеличению РНК АТХN2 по сравнению с контролем ФСБ.

Таблица 98

Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
702063	17	34
708151	19	33
755233	16	31
755235	8	25
760771	85	87
760782	13	22

Таблица 99
Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
708154	14	14
756978	35	46
757052	15	19
757066	16	15
757089	38	61
757130	42	53
757162	57	60
757210	66	75
874211	23	37
874212	49	52
874251	20	19
874388	71	75
874745	41	43
874753	54	60
874754	42	38
874785	49	48
874792	75	84
875032	58	58
875148	57	53
875252	61	67
875319	58	63

Таблица 100

Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
874217	19	29
874279	53	52
874280	34	34
874281	68	62
874282	55	50
874702	46	41
874752	65	53
875341	66	67
875346	86	79
875347	74	81
875360	88	90
875477	89	94
875485	66	74
875650	77	76
875764	83	78
875799	100	100
875803	84	87
875804	88	78
875807	102	107
875822	109	108
875966	77	80

Таблица 101

Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
874216	16	28
874249	30	40
874272	50	51
874288	48	57
874327	65	69
874384	71	78
874415	84	99
874430	19	35
874506	49	63

874541	48	75
874548	42	58
874554	32	36
874560	45	62
874610	58	65
874627	50	60
874639	39	39
874699	63	79
874748	42	44
874771	31	33
874842	45	50
874939	54	56
874952	56	54
874969	60	69
875060	60	59
875328	54	58
875348	54	58
875389	60	52
875427	70	78
875680	65	75

Таблица 102
Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
875351	93	110
875404	86	97
875445	87	95
875798	73	90
875831	87	101
875879	95	111
875880	75	90
875914	94	104
937383	64	81
937385	72	82
937422	59	83
937423	67	92
937424	69	83
937436	74	105

937437	71	92
937456	58	77
937467	53	77
937468	47	76
937471	40	43
937477	75	97
937478	65	92
937480	48	64
937481	49	57
937508	56	66
937509	71	81
937510	56	63
937511	52	72
937547	44	47
937572	51	70
937578	69	99
937579	41	60
937591	58	63
937592	64	83

Таблица 103
Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
937593	57	74
937611	50	57
937620	56	55
937633	50	54
937639	41	44
937680	43	42
937725	53	57
937738	65	73
937739	60	53
937748	75	89
937754	41	54
937792	37	46
937794	45	45
937795	53	58
937796	64	76

044985

937934	68	72
937936	51	52
937938	56	65
937939	50	61
937940	69	86
937942	68	87
937972	71	87
937973	74	93
937983	61	84
937987	62	76
937989	47	63
937991	62	78
938004	61	77
938043	77	94
938136	80	98
938163	59	73
938170	77	88
938172	78	89
938173	67	81
938174	67	79
938210	94	110
938221	78	92
938237	72	83

Таблица 104
Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
1008786	36	28
1008787	56	53
1008788	71	66
1008789	62	58
1008790	43	39
1008799	49	54
1008802	50	51
1008803	50	39
1008804	51	49
1008805	46	42
1008810	35	32

1008811	32	25
1008817	33	31
1008818	27	33
1008819	9	9
1008821	48	48
1008822	56	40
1008823	65	60
1008824	41	40
1008825	34	30
1008829	35	24
1008830	26	26
1008831	48	46
1008832	40	46
1008800	22	25
1008806	18	26

Таблица 105

Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
708201	27	30
708202	23	44
708203	46	57
756994	12	16
756996	14	13
756997	29	40
757021	15	28
757072	24	36
757073	14	19
757074	45	49
874213	33	42
874219	21	20
874221	44	47
874237	34	31
874239	23	23
874252	23	14
1008793	64	69
756993	15	23
874218	8	10

Таблица 106
Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

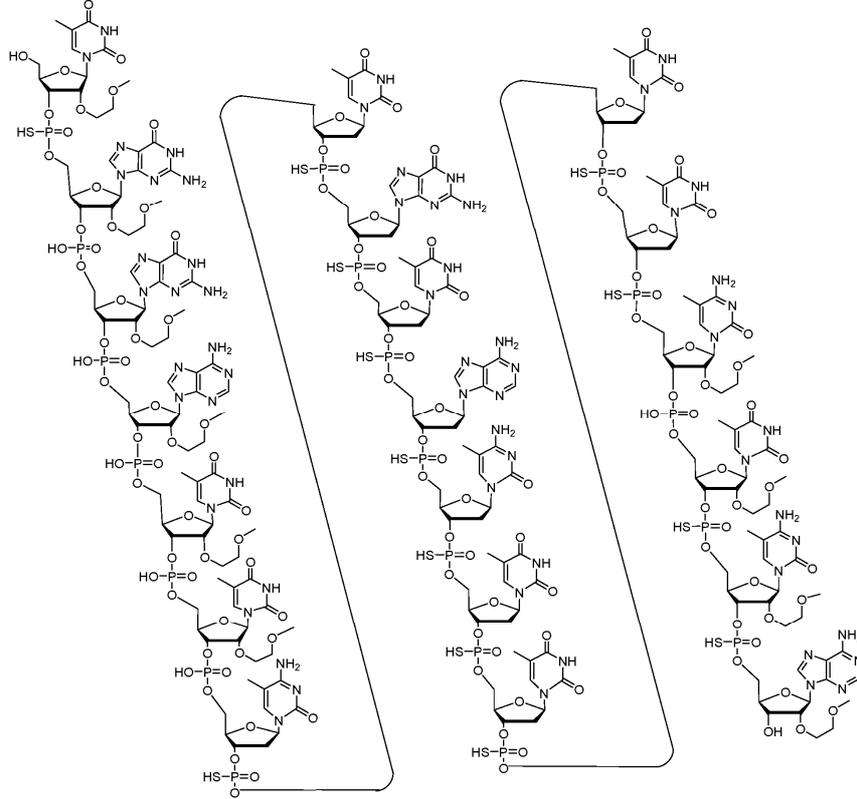
Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
937793	46	52
1008843	44	48
1008844	20	28
1008845	12	20
1008846	36	47
1008848	54	54
1008851	25	23
1008852	10	11
1008853	12	13
1008855	26	23
1008856	26	16
1008867	58	55
1008871	5	7
1008872	11	6
1008875	15	11
1008854	23	24
1008862	14	15
1008865	11	11
1008870	7	10
1008874	13	10

Таблица 107
Снижение РНК АТХN2 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	Экспрессия АТХN2 (% от контроля)	
	Спинной мозг	Кора
1008881	17	20
1008882	39	46
1008884	8	11
1008887	44	36
1008890	13	14
1008899	13	18
1008900	30	46
1008901	12	31
1008902	23	31
1008905	69	72
1008908	24	27
1008909	27	50
1008911	21	24
1008915	40	42
1008888	18	14
1008889	10	12
1008910	23	23

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

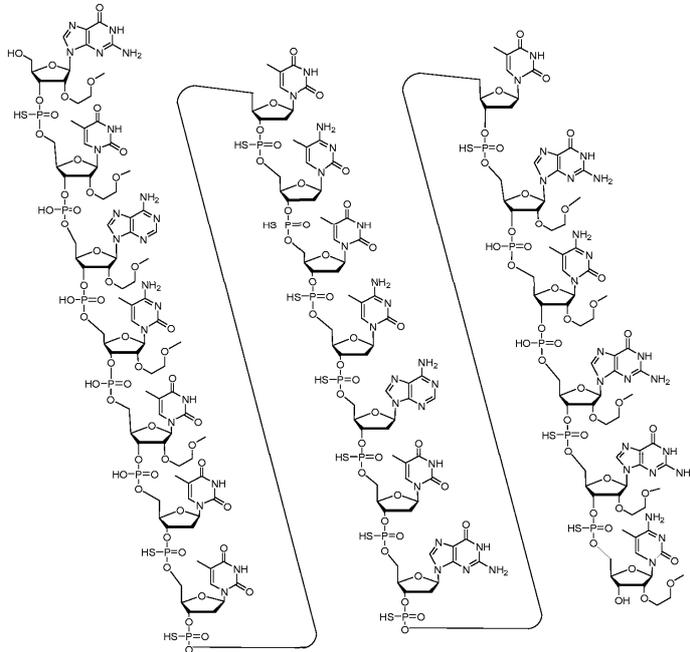
1. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3235)

или его соль.

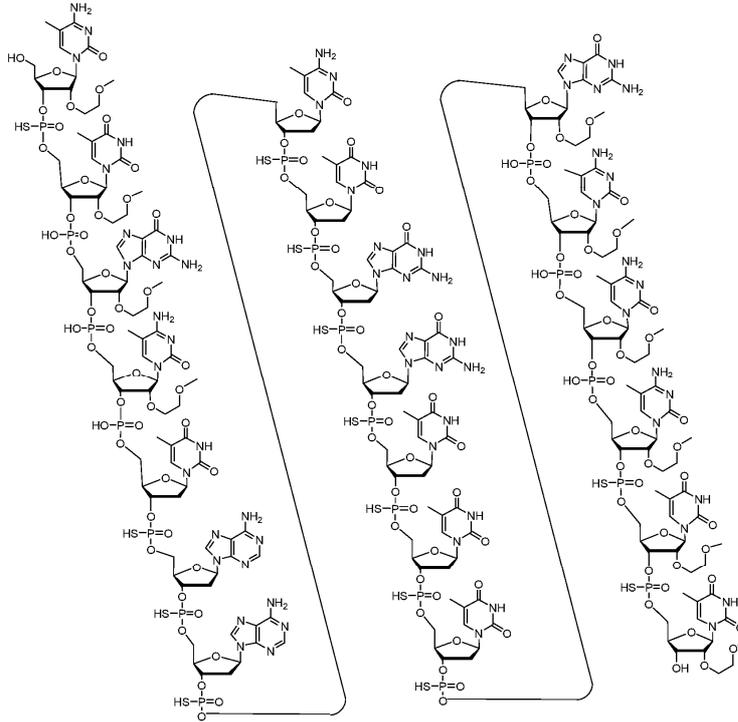
2. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1714)

или его соль.

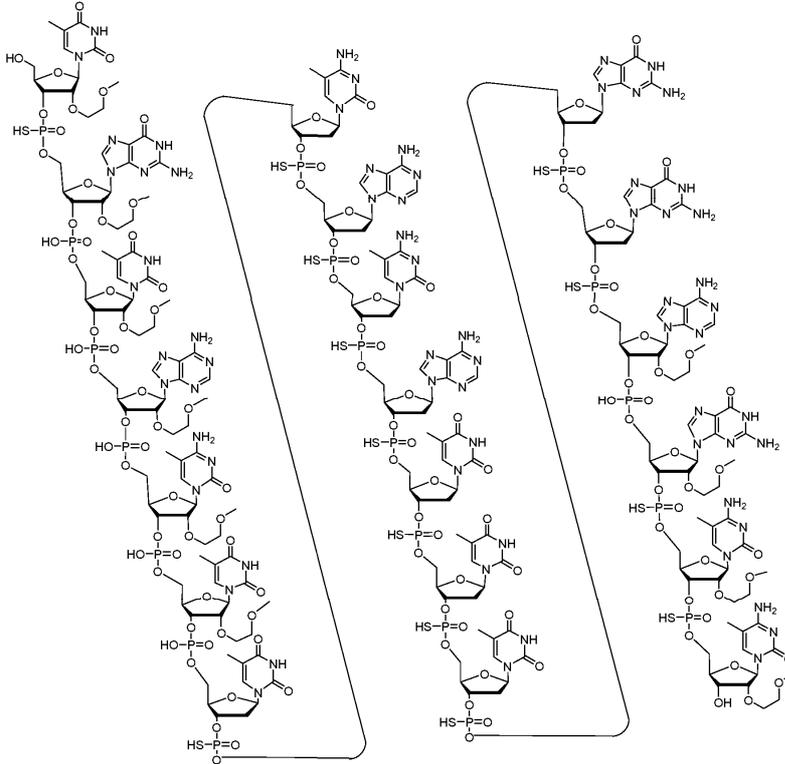
3. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1255)

или его соль.

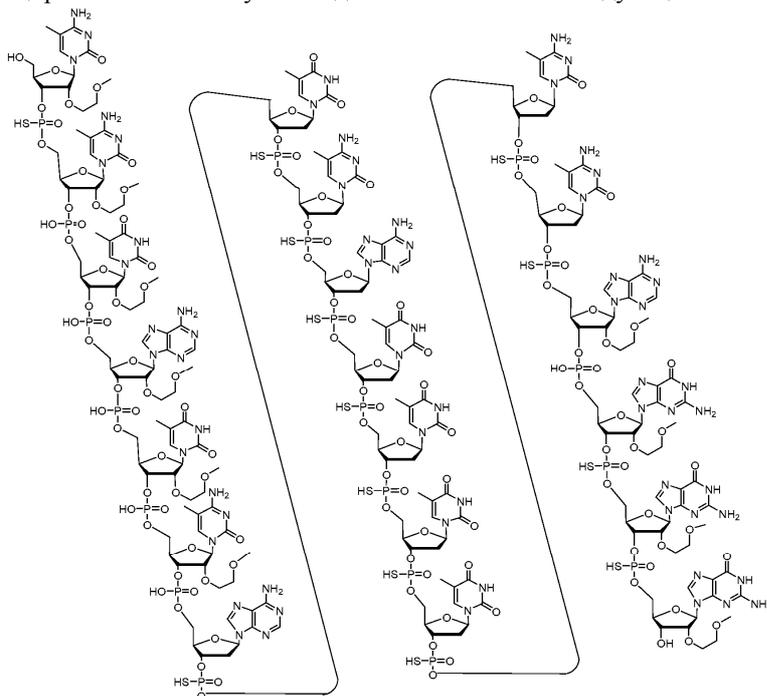
4. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1185)

или его соль.

5. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:

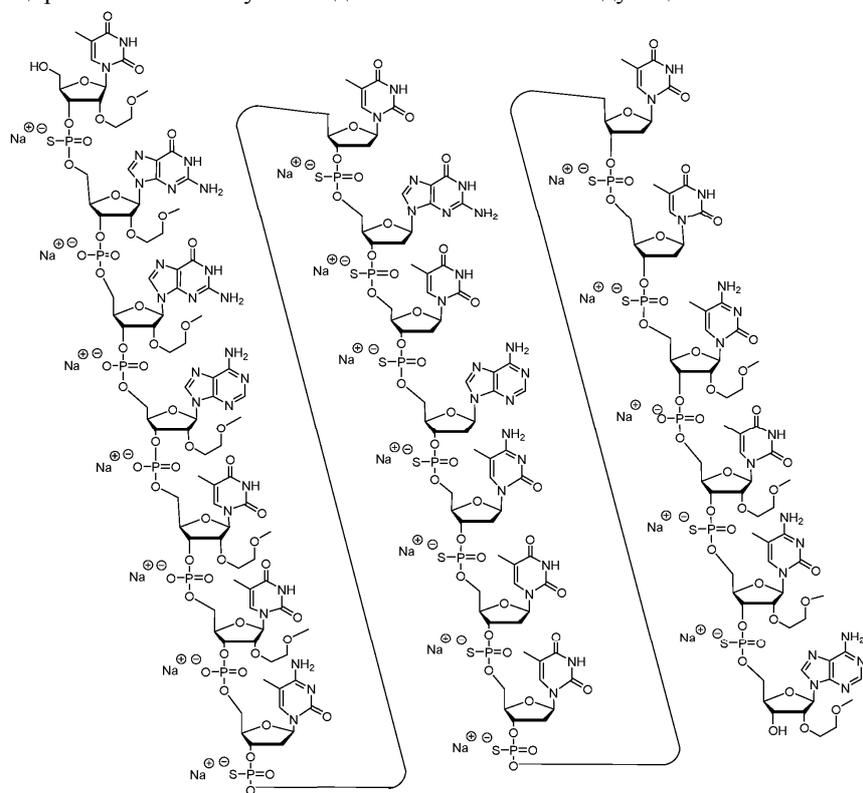


(SEQ ID NO: 158)

или его соль.

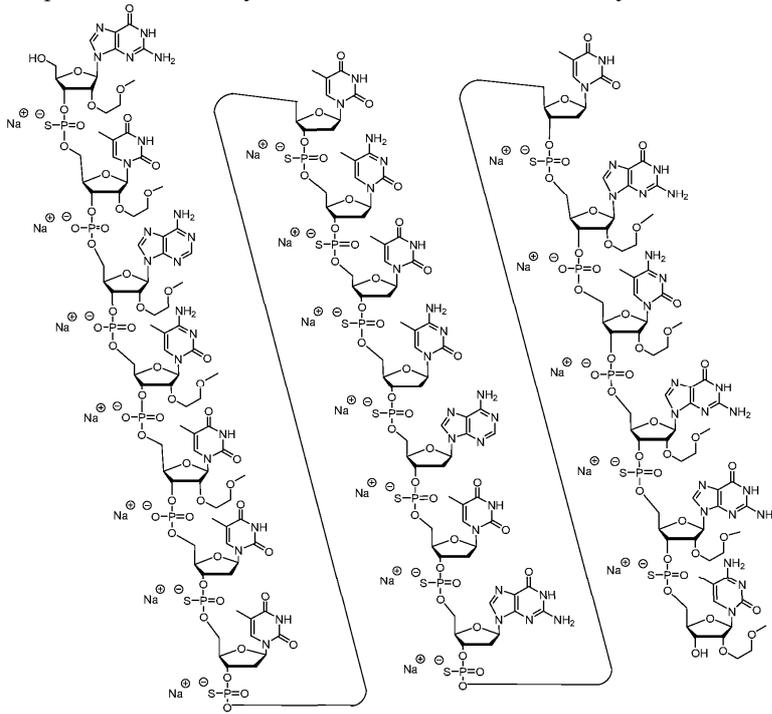
6. Модифицированный олигонуклеотид по любому из пп.1-5, который представляет собой натриевую соль или калиевую соль.

7. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



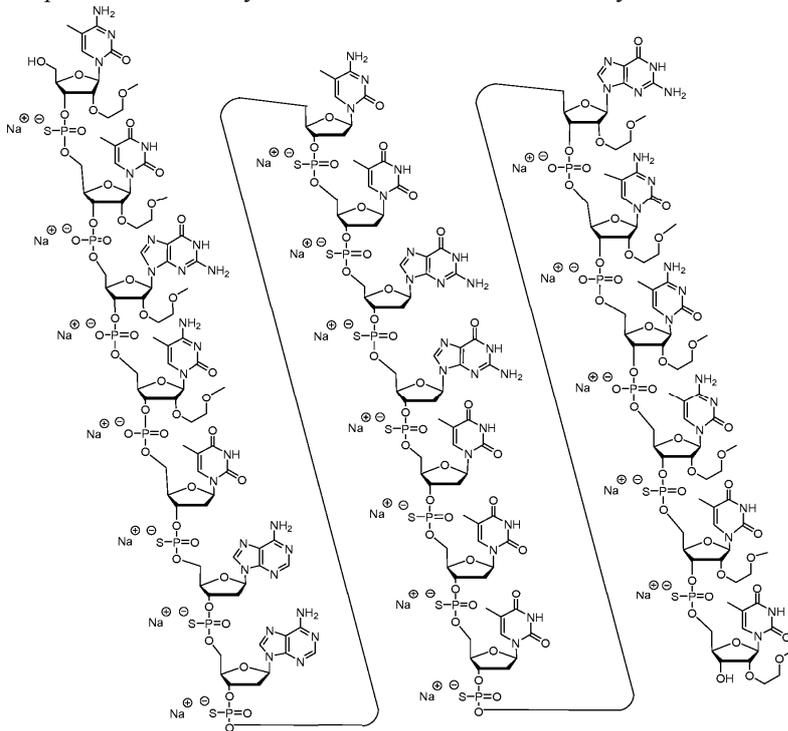
(SEQ ID NO: 3235)

8. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



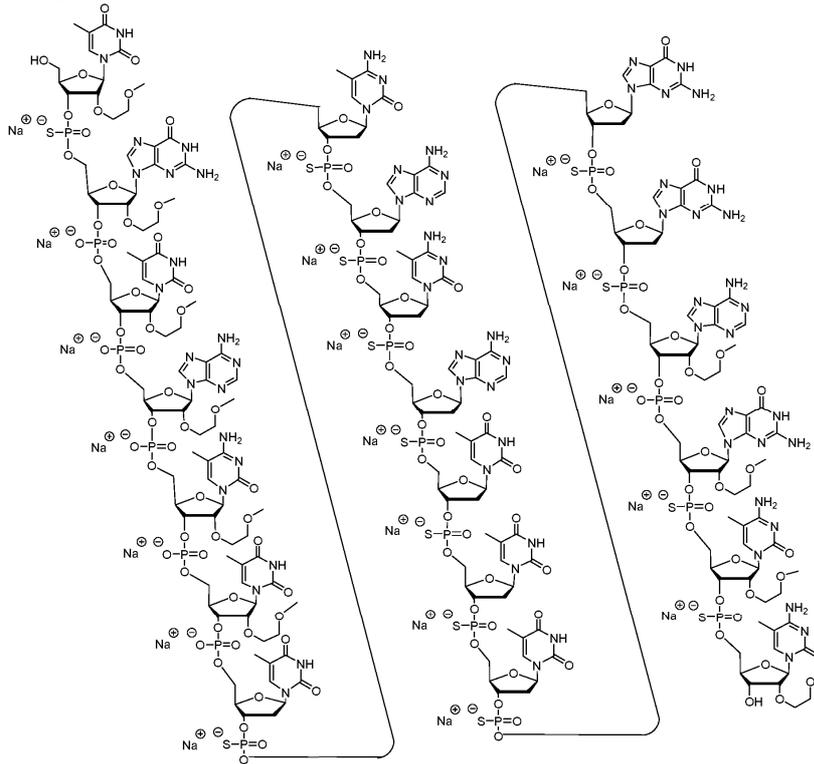
(SEQ ID NO: 1714).

9. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



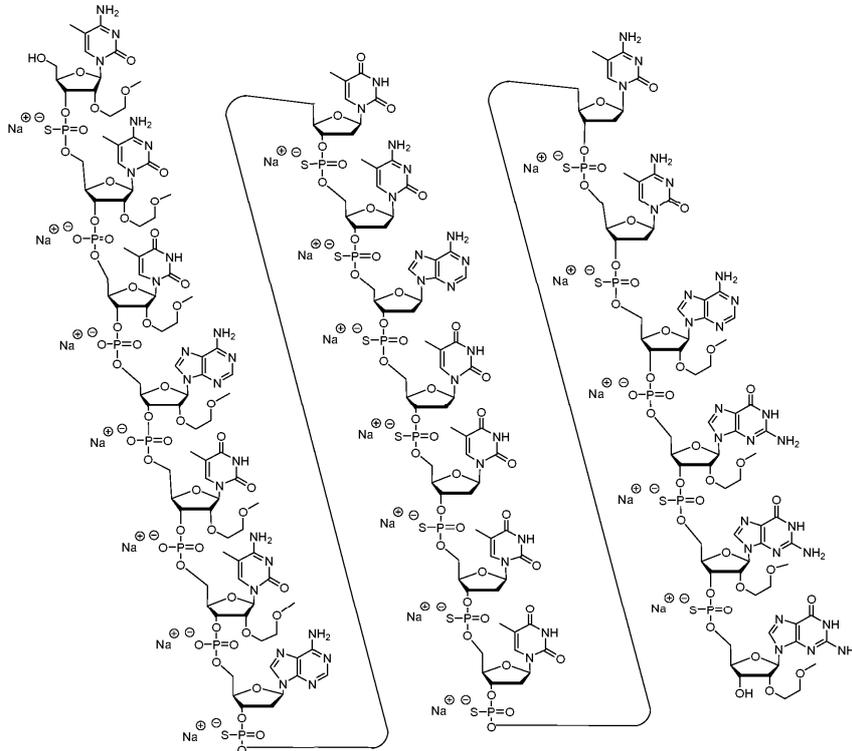
(SEQ ID NO: 1255).

10. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1185).

11. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 158).

12. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

Tes Geo Geo Aeo Teo Teo mCds Tds Gds Tds Ads mCds Tds Tds Tds Tds mCeo Tes mCes Ae
(SEQ ID NO: 3235);

где А - адениновое нуклеоснование;
mC - 5-метилцитозиновое нуклеиновое основание;

G - гуаниновое нуклеоснование;
 T - тиминное нуклеоснование;
 e - 2'-МОЕ модифицированный сахар;
 d - 2'-дезоксирибозильный сахар;
 s - тиофосфатная межнуклеозидная связь и
 o - фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

13. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

Ges Teo Aeo mCeo Teo Tds Tds Tds mCds Tds mCds Ads Tds Gds Tds Geo mCeo Ges Ges mCe
 (SEQ ID NO: 1714);

где A - адениновое нуклеоснование;
 mC - 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G - гуаниновое нуклеоснование;
 T - тиминное нуклеоснование;
 e - 2'-МОЕ модифицированный сахар;
 d - 2'-дезоксирибозильный сахар;
 s - тиофосфатная межнуклеозидная связь и
 o - фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

14. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

mCes Teo Geo mCeo Tds Ads Ads mCds Tds Gds Gds Tds Tds Tds Geo mCeo mCeo mCes Tes Te
 (SEQ ID NO: 1255);

где A - адениновое нуклеоснование;
 mC - 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G - гуаниновое нуклеоснование;
 T - тиминное нуклеоснование;
 e - 2'-МОЕ модифицированный сахар;
 d - 2'-дезоксирибозильный сахар;
 s - тиофосфатная межнуклеозидная связь и
 o - фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

15. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

Tes Geo Teo Aeo mCeo Teo Tds mCds Ads mCds Ads Tds Tds Tds Gds Gds Aeo Ges mCes mCe
 (SEQ ID NO: 1185);

где A - адениновое нуклеоснование;
 mC - 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G - гуаниновое нуклеоснование;
 T - тиминное нуклеоснование;
 e - 2'-МОЕ модифицированный сахар;
 d - 2'-дезоксирибозильный сахар;
 s - тиофосфатная межнуклеозидная связь и
 o - фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

16. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид следующей формулы:

mCes mCeo Teo Aeo Teo mCeo Ads Tds mCds Ads Tds Tds Tds Tds mCds mCds Aeo Ges Ges Ge
 (SEQ ID NO: 158);

где A - адениновое нуклеоснование;
 mC - 5-метилцитозинное нуклеиновое основание;
 G - гуаниновое нуклеоснование;
 T - тиминное нуклеоснование;
 e - 2'-МОЕ модифицированный сахар;
 d - 2'-дезоксирибозильный сахар;
 s - тиофосфатная межнуклеозидная связь и
 o - фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

17. Популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из пп.1-11 или популяция олигомерных соединений по любому из пп.12-16, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из пп.1-11, олигомерное соединение по любому из пп.12-16, популяцию модифицированных олигонуклеотидов по п.17 или популяцию олигомерных соединений по п.17 и фармацевтически приемлемый разбавитель.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость или фосфатно-солевой буфер (PBS).

20. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида или олигомерного соединения и искусственной цереброспинальной жидкости.

21. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида или олигомерного соединения и PBS.

22. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из популяции модифицированных олигонуклеотидов или популяции олигомерных соединений и искусственной цереброспинальной жидкости.

23. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из популяции модифицированных олигонуклеотидов или популяции олигомерных соединений и PBS.

24. Способ лечения заболевания, связанного с ATXN2, включающий введение животному модифицированного олигонуклеотида по любому из пп.1-11, олигомерного соединения по любому из пп.12-16, популяции модифицированных олигонуклеотидов по п.17, популяции олигомерных соединений по п.17 или фармацевтической композиции по любому из пп.18-23.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что животное представляет собой человека.

26. Способ по п.24, отличающийся тем, что способ включает снижение экспрессии ATXN2 в клетке.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку человека.

28. Способ по п.24, отличающийся тем, что заболевание, связанное с ATXN2, представляет собой нейродегенеративное заболевание.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой любое из спиноцеребеллярной атаксии 2 типа (SCA2), бокового амиотрофического склероза (БАС) и паркинсонизма.

30. Способ по п.28 или 29, отличающийся тем, что происходит ослабление по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что симптом или признак представляет собой любое из атаксии, невропатии или образования агрегатов.

32. Применение модифицированного олигонуклеотида по любому из пп.1-11, олигомерного соединения по любому из пп.12-16, популяции модифицированных олигонуклеотидов по п.17, популяции олигомерных соединений по п.17 или фармацевтической композиции по любому из пп.18-23 при производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ATXN2, у животного.

33. Применение по п.32, отличающееся тем, что животное представляет собой человека.

34. Применение по п.32, отличающееся тем, что применение включает снижение экспрессии ATXN2 в клетке.

35. Применение по п.34, отличающееся тем, что клетка представляет собой клетку человека.

36. Применение по п.32, отличающееся тем, что заболевание, связанное с ATXN2, представляет собой нейродегенеративное заболевание.

37. Применение по п.36, отличающееся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой любое из спиноцеребеллярной атаксии 2 типа (SCA2), бокового амиотрофического склероза (БАС) и паркинсонизма.

38. Применение по п.36 или 37, отличающееся тем, что происходит ослабление по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания.

39. Применение по п.38, отличающееся тем, что симптом или признак представляет собой любое из атаксии, невропатии или образования агрегатов.

40. Применение модифицированного олигонуклеотида по любому из пп.1-11, олигомерного соединения по любому из пп.12-16, популяции модифицированных олигонуклеотидов по п.17, популяции олигомерных соединений по п.17 или фармацевтической композиции по любому из пп.18-23 для лечения заболевания, связанного с ATXN2, у животного.

41. Применение по п.40, отличающееся тем, что животное представляет собой человека.

42. Применение по п.40, отличающееся тем, что применение включает снижение экспрессии ATXN2 в клетке.

43. Применение по п.42, отличающееся тем, что клетка представляет собой клетку человека.

44. Применение по п.40, отличающееся тем, что заболевание, связанное с ATXN2, представляет собой нейродегенеративное заболевание.

45. Применение по п.44, отличающееся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой любое из спиноцеребеллярной атаксии 2 типа (SCA2), бокового амиотрофического склероза (БАС) и паркинсонизма.

46. Применение по п.44 или 45, отличающееся тем, что происходит ослабление по меньшей мере одного симптома или признака нейродегенеративного заболевания.

47. Применение по п.46, отличающееся тем, что симптом или признак представляет собой любое из атаксии, невропатии или образования агрегатов.

